



Tesis Doctoral

**Valoración dietética, calidad de la dieta y asociación
entre dieta y densidad mamográfica en mujeres
participantes en programas de cribado de cáncer de
mama en España**

Nicolás García-Arenzana Les

Directora:

Marina Pollán Santamaría

Madrid, 2015

Abreviaturas:

CFA: cuestionario de frecuencia alimentaria

SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

IDR: ingesta dietética de referencia

FESNAD: Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética

HC: hidratos de carbono

GET: Gasto Energético Total

DM: Densidad mamográfica

OR: Odds Ratio

IC: Intervalo de confianza

RIQ: rango intercuartílico

DE: Desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal

INFORME DE LA DIRECTORA DE LA TESIS

Madrid, marzo de 2015.

La Dra. Marina Pollán Santamaría, Profesora asociada del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral “Valoración dietética, calidad de la dieta y asociación entre dieta y densidad mamográfica en mujeres participantes en programas de cribado de cáncer de mama en España” presentada por Nicolás García-Arenzana Les para optar al grado de Doctor en Medicina ha sido realizada bajo mi dirección y cumple todos los requisitos establecidos para ser defendida ante el Tribunal de evaluación correspondiente.

Don. Nicolás García-Arenzana Les

Doctorando

Dra. Marina Pollán Santamaría

Directora de la Tesis Doctoral

A mi padre, que me ha inculcado el amor por la ciencia
A mi madre, que me ha inculcado el amor por el trabajo
A Marina, que me ha hecho crecer como epidemiólogo

ÍNDICE

1. Introducción	6
1.1 La dieta como factor de riesgo durante la menopausia.....	7
1.2 La dieta en mujeres peri y post-menopáusicas.....	8
1.3 Índices de calidad de la dieta	9
1.4 Calidad e la dieta, variables socio-demográficas y estilos de vida	9
1.5 El cáncer de mama en España.....	10
1.6 Los programas de cribado de cáncer de mama en España.....	10
1.7 La densidad mamográfica	11
1.8 La densidad mamográfica como fenotipo intermedio para el riesgo de cáncer de mama.....	14
1.9 La dieta y la densidad mamográfica	15
1.10 El estudio DDM-Spain	15
2. Justificación del trabajo.....	16
3. Objetivos.....	19
4. Material y métodos.....	21
4.1 Población e información epidemiológica del estudio DDM-Spain	22
4.1.1 Población a estudio.....	22
4.1.2 Cuestionario epidemiológico	23
4.1.3 Cuestionario dietético	23
4.1.4 Cálculo del Índice de Masa Corporal.....	24
4.2 Material y métodos del primer artículo (objetivos 1.1 y 1.2)	24
4.2.1 Recomendaciones dietéticas	24
4.2.2 Análisis estadístico	24
4.3 Material y métodos del segundo artículo (objetivos 2.1 y 2.2).....	25
4.3.1 Calidad de la dieta	25
4.3.2 Análisis estadístico	26
4.4 Material y métodos del tercer artículo (objetivo 3.1)	27
4.4.1 Recogida de mamografía y lectura de la densidad mamográfica	27
4.4.2 Análisis estadístico	28
5. Resultados.....	30
5.1 Cumplimiento de las recomendaciones dietéticas vigentes y variabilidad geográfica de la dieta en mujeres participantes en 7 programas de cribado de cáncer de mama en España	31
5.2 Calidad de la dieta y factores asociados en mujeres españolas participantes en programas de cribado de cáncer de mama	41
5.3 Ingesta calórica, consumo de aceite de oliva y densidad mamográfica en mujeres españolas	46
6. Discusión	53
6.1 Valoración dietética en mujeres peri y post-menopáusicas	54
6.2 Calidad de la dieta y perfiles de riesgo	56
6.3 La dieta y su asociación con la densidad mamográfica	58
6.4 Limitaciones del estudio	60
7. Conclusiones	62
8. Contribución de esta tesis a la salud pública.....	65
9. Bibliografía.....	67
10. Anexos: tabla complementaria y artículos originales.....	76

1. Introducción

1.1 La dieta como factor de riesgo durante la menopausia

La salud es un estado complejo en el que intervienen infinidad de factores. La dieta juega un papel importante en el estado de salud, no sólo por su influencia en el crecimiento del ser humano, sino también como posible factor de riesgo o protector para el desarrollo de diversas patologías (1). Además, una dieta adecuada es fundamental para un envejecimiento saludable (2).

Durante la menopausia, las mujeres experimentan una serie de cambios biológicos y fisiológicos que aumentan el riesgo de desarrollar algunas patologías crónicas. El nivel de estrógenos endógenos decae, aumentando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (3). No obstante, la mayor vulnerabilidad cardiovascular de las mujeres menopáusicas puede contrarrestarse con intervenciones dietéticas que han demostrado reducir su riesgo de infarto de miocardio (4). Los estrógenos también ejercen un potente mecanismo regulador de los procesos metabólicos óseos, aumentando la aparición de osteoporosis cuando disminuyen los niveles circulantes (5). Acciones dietéticas correctivas basadas en alimentos ricos en calcio, así como dietas ricas en vegetales y frutas también se han revelado protectoras frente a la aparición de osteoporosis en distintos estudios epidemiológicos (6)(7). La diabetes tipo 2 es otra de las patologías relacionadas con los hábitos dietéticos y que a su vez es más frecuente tras la menopausia, debido probablemente a la alteración de los niveles circulantes de insulina (8), los cuales, a su vez, pueden prevenirse con cambios en los hábitos dietéticos (9).

Al contrario que en las patologías cardiovasculares, algunas neoplasias hormono-dependientes como el cáncer de endometrio, ciertos tumores de mama y el cáncer de ovario se correlacionan con el nivel de estrógenos circulante, el cual disminuye tras la menopausia (10)(11)(12)(13). Sin embargo, esa disminución del riesgo, que se traduce en una suavización en la tendencia creciente de las tasas de incidencia con la edad, no logra revertir dicha

tendencia, ya que dichos tumores se manifiestan como resultado de la exposición acumulada en el tiempo a estas hormonas (14)(15)(16)(17). La dieta también modifica la incidencia de muchos tipos de cáncer. Además del conocido papel del alcohol como factor de riesgo de tumores del tracto digestivo, hígado y mama (18), se sabe que la fibra que proviene de la dieta disminuye el riesgo de cáncer colorrectal, mientras que una dieta rica en vegetales y frutas previene la aparición de diversas neoplasias tales como el cáncer colorrectal, los tumores de páncreas o el cáncer de pulmón (18). Además, las carnes rojas son un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal y, con menor grado de evidencia, el cáncer de mama, mientras que un alto consumo de bebidas alcohólicas aumenta la incidencia de neoplasias a cavidad oral y de faringe, cáncer de recto, tumores de laringe, de esófago y de hígado (19) así como de cáncer de mama tanto en las mujeres pre como en las postmenopáusicas (18)(19)(20). En relación al cáncer de mama, aunque el alcohol es el único factor dietético universalmente reconocido para esta neoplasia (18) se estima que los factores dietéticos en su conjunto son responsables de al menos un tercio de este tipo de tumores (21).

1.2 La dieta en mujeres peri y post-menopáusicas

Las guías de alimentación saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (22) y la Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (23) establecen recomendaciones de referencia que permiten valorar la adecuación del aporte diario de energía, vitaminas y minerales así como grupos de alimentos para la población general, estableciendo recomendaciones específicas para mujeres por rangos de edad, incluso teniendo en cuenta la cantidad de ejercicio que realizan estas mujeres a la hora de establecer recomendaciones sobre ingesta calórica diaria.

Existen diversos estudios nacionales que han valorado la dieta de la población española, aunque pocos de ellos se han centrado en las mujeres peri y post-menopáusicas. Úbeda et al. realizó un estudio en 1218 voluntarias reclutadas en consultas privadas de ginecología en 2007, observando que la

dieta era similar a la descrita en población general, aunque la ingesta calórica era superior a la recomendada y el consumo de derivados lácteos elevado, así como el de proteínas y colesterol (24). El estudio ENCAT en mujeres catalanas mayores de 45 años concluyó a su vez que estas mujeres consumían menos frutas, vegetales y pescados que los recomendados, mientras que las ingestas de aceite de oliva y carnes rojas eran adecuadas (25).

1.3 Índices de calidad de la dieta

La dieta es una mezcla compleja de nutrientes, entre los que pueden establecerse efectos sinérgicos. Así, mientras que muchos estudios valoran la dieta teniendo en cuenta cada uno de sus componentes, en la literatura se han desarrollado también indicadores globales de calidad de la dieta, basándose en requerimientos nutritivos y en recomendaciones que han demostrado ser beneficiosas para la salud (26)(27). El índice aMED es una variación del MED, que fue creado para medir la adherencia a la dieta mediterránea (28)(29). El Healthy Eating Index (HEI) y su revisión posterior, el Alternate Healthy Eating Index (AHEI), fueron desarrollados para medir la adherencia a la Food Guide Pyramid del United States Department of Agriculture y las Dietary Guidelines for Americans de 1995, basándose en criterios nutricionales preventivos (28). Tanto el aMED como el AHEI han demostrado asociarse a una mejor supervivencia y a menor riesgo de enfermedades crónicas y de cáncer de mama en estudios clínicos y epidemiológicos (28)(29)(30)(31).

1.4 Calidad e la dieta, variables socio-demográficas y estilos de vida

Establecer un perfil de riesgo para dietas menos saludables puede ser de gran ayuda para centrar los esfuerzos de campañas de promoción de la salud en grupos específicos de mujeres. Distintos estudios epidemiológicos han puesto en evidencia diferencias de la calidad de la dieta medida mediante distintos índices en función de las características socio-demográficas, estilos de vida y antecedentes personales en población general, y específicamente en mujeres peri y postmenopáusicas. Una mayor edad se ha asociado en diversos

estudios con una mejor calidad de la dieta (32)(33)(34). La relación entre obesidad y peor calidad de la dieta en mujeres es bien conocida, habiendo sido descrita tanto en estudios internacionales (34) como en mujeres españolas (35). La asociación inversa entre calidad de la dieta medida con el AHEI y el riesgo de desarrollar diabetes fue publicada en un estudio prospectivo realizado en más de 80.000 enfermeras estadounidenses (36), mientras que se ha descrito mejor calidad de la dieta en mujeres con un mayor nivel socioeconómico (37)(38) y/o con mayor nivel de estudios (36)(39)(40).

1.5 El cáncer de mama en España

El cáncer de mama es actualmente la neoplasia más frecuente en mujeres en todo el mundo (41). Los factores de riesgo para desarrollarlo incluyen la edad, historia familiar de cáncer de mama o de ovario, exposición prolongada a estrógenos (menarquia precoz, menopausia tardía o nuliparidad), uso de terapia hormonal sustitutiva, alta densidad mamográfica, obesidad (aunque este factor sólo se asocia con el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas), y distintos factores ambientales tales como el tabaquismo, el consumo de alcohol o la dieta (42). España ha sido durante décadas uno de los países europeos con tasas más bajas, aunque la incidencia de cáncer de mama ha ido en aumento durante las décadas de los 80 y 90, debido en parte, a la amplia implantación de un sistema de cribado de cáncer de mama universal favoreciendo un aumento de los diagnósticos a edades más tempranas. Más tarde, a partir del 2001 descendió de nuevo para estabilizarse en la siguiente década (43). A pesar de ello, en 2012 en España, el 20,7% de la mortalidad en mujeres se debía a neoplasias malignas, siendo el cáncer de mama responsable de 14,6% del total de estas según datos del centro nacional de epidemiología (44).

1.6 Los programas de cribado de cáncer de mama en España

Debido a la dificultad de realizar una prevención primaria frente al cáncer de mama, la detección precoz se ha postulado como la mejor estrategia para mejorar el pronóstico de la enfermedad. El diagnóstico precoz es posible

debido a la existencia de una etapa preclínica de la enfermedad durante la cual la lesión es detectable que varía entre 1 y 3 años (45). Por ello, se sabe que el cribado de cáncer de mama mediante mamografía reduce entre un 24% y un 29% la mortalidad por esta neoplasia en mujeres de 50 años o más (43). En España, todas las Comunidades Autónomas han implantados programas de cribado poblacionales mediante realización de mamografías bianuales, incluyendo siempre como objetivo las mujeres en edades comprendidas entre los 50 y los 69 años. Existen algunas diferencias entre comunidades, ya que las primeras que iniciaron el cribado incluyen también al grupo de 45 a 49 años. La participación media en estos programas en España es de un 67,0% de las mujeres subsidiarias de este estudio preventivo (46).

1.7 La densidad mamográfica

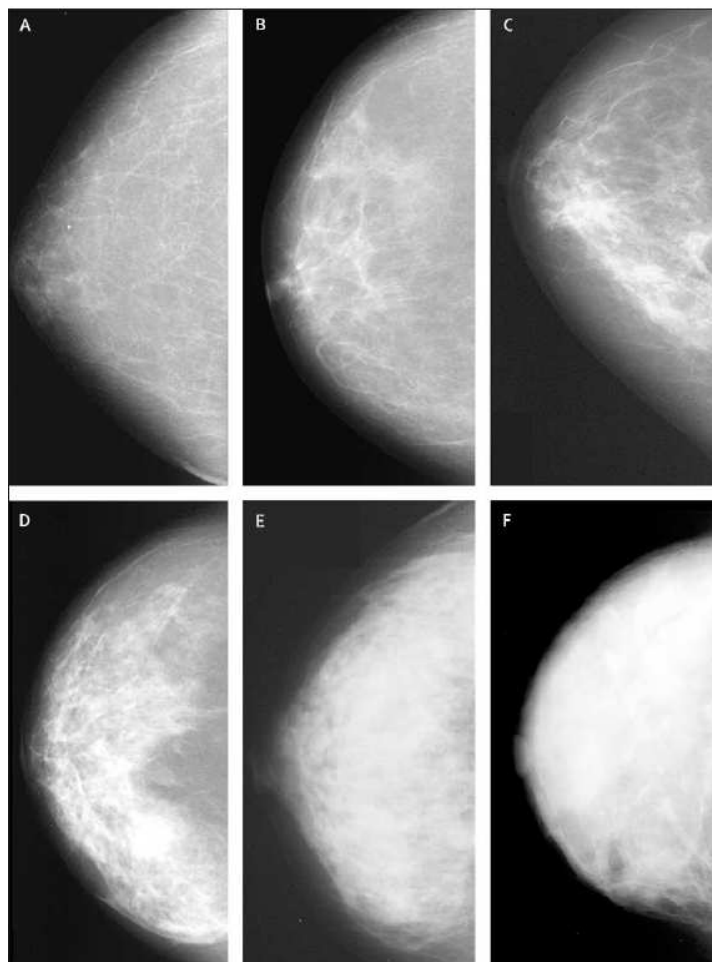
La imagen mamográfica se caracteriza por la presencia de áreas densas, que representan el tejido epitelial y el estroma, junto con áreas translúcidas que corresponden a la grasa. En 1976 se publica por primera vez un aumento de riesgo de cáncer de mama asociado a una mayor densidad mamográfica (47), y desde entonces numerosos estudios han corroborado este resultado, independientemente de la forma de medir dicha densidad (48).

El riesgo relativo en mujeres con un patrón de densidad superior al 75% es de 3 a 6 dependiendo de los distintos estudios (48). Se ha calculado que el riesgo atribuible a la presencia de un patrón denso en más del 50% de la mamografía es de un 28% a un 33% (48)(49). La densidad mamográfica varía en mujeres de distintas etnias, de forma similar a como varía la incidencia de cáncer de mama (50). No obstante, la densidad mamográfica es un factor de riesgo en todos los estudios, independiente de la forma de medirla (51)(52)(53). También lo es en las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2: el riesgo relativo en estas mujeres es similar al encontrado en la población general (54). La densidad mamográfica depende en parte del nivel de estrógenos circulantes. En mujeres premenopáusicas la mama es más densa y la densidad varía durante el ciclo, siendo mayor durante la fase lútea (49). Otros factores de riesgo, relacionados también con el nivel estrogénico,

influyen en la densidad mamográfica: esta disminuye con la edad, con el número de hijos y con la menopausia (49)(50)(51)(53)(55)(56). De la misma manera, se ha demostrado que aumenta con el tratamiento hormonal sustitutivo, siendo este efecto más intenso con el tratamiento combinado (57) y disminuye en las mujeres en tratamiento con tamoxifen (58). Sin embargo, las siguientes evidencias muestran que el riesgo asociado a la densidad mamográfica no parece depender únicamente del nivel hormonal: 1) La correlación entre nivel de estrógenos circulantes y densidad mamográfica es débil (59) o nula (60), dependiendo de los estudios. 2) La correlación negativa existente entre la densidad mamográfica y la densidad ósea, la cual a su vez es dependiente del nivel de estrógenos (61). 3) La densidad mamográfica supone un aumento de riesgo tanto de tumores con receptores estrogénicos como de tumores sin estos receptores (62). 4) Las variables explicativas citadas anteriormente (edad, menopausia, paridad, etc.) explican entre un 20 y un 30% de la variabilidad observada en la densidad de la mamografía (48). De hecho, se ha postulado que otros mecanismos podrían estar en juego. En mujeres premenopáusicas la concentración sérica de IGF-I (factor de crecimiento similar a la insulina) se asocia con mayor densidad mamográfica (63). IGF-I presenta actividad mitógena y es producido por el hígado y por el estroma mamario. Biopsias de zonas densas procedentes de mujeres con lesiones benignas contenían mayor concentración de IGF-I, más colágeno y mayor proporción de núcleos que las biopsias de áreas no densas (64). Finalmente, en biopsias postmortem se ha comprobado que el área densa se correlaciona principalmente con mayor cantidad de núcleos y por un aumento de colágeno en el área, apoyando el papel del estroma en la carcinogénesis mamaria (65).

Los trabajos publicados utilizan distintas maneras de medir la densidad mamográfica. La clasificación de Wolfe (4 categorías), la clasificación BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System, 4 categorías), la clasificación de Tabar (5 categorías) y la escala semicuantitativa de Boyd (6 categorías) son clasificaciones categóricas, en las que el experto asigna la categoría a la que pertenece la mamografía de acuerdo a su experiencia (49).

Figura 1: Densidad mamográfica según las categorías de Boyd



Fuente: Boyd et al. (Lancet Oncol 2005; 6:798–808) <http://oncology.thelancet.com>

De ellas, la más utilizada en estudios epidemiológicos ha sido la de Wolfe (66)(67), mientras que la mayoría de programas de cribado que evalúan la densidad utilizan la clasificación BI-RADS. Por otra parte, se están desarrollando métodos de clasificación en escala cuantitativa, utilizando planimetría o digitalización de la imagen (49). Estos métodos por el momento siguen requiriendo la destreza del observador, ya que la determinación de los parámetros críticos que condicionan la lectura no está automatizada. Independientemente de la variabilidad de métodos, y de la posible subjetividad de todos ellos, la concordancia inter- e intraobservador es alta, en torno al 70-90%, mostrando mejor acuerdo las escalas cuantitativas y la semcuantitativa (49)(68)(69). También es alta la concordancia entre los distintos métodos (47)(51). Por otra parte, existe una gran correlación ($> 90\%$) entre las dos

proyecciones utilizadas (cráneo-caudal y oblicuo-lateral), así como entre las medidas de densidad de ambas mamas (68).

1.8 La densidad mamográfica como fenotipo intermedio para el riesgo de cáncer de mama

La epidemiología molecular incorpora la utilización de biomarcadores moleculares en el estudio de los factores de riesgo asociados a una determinada enfermedad. Además de investigar el uso de biomarcadores de exposición, la epidemiología molecular se interesa también por los biomarcadores de efecto biológico precoz, que permitirían investigar la influencia de determinadas exposiciones usando como “end-point” alteraciones precoces, todavía reversibles, que anteceden a la aparición clínica de la enfermedad. Recientemente se ha propuesto la utilización de la densidad mamográfica como “fenotipo intermedio” o variable de efecto biológico precoz en estudios epidemiológicos, clínicos y genéticos (48)(49). Las razones aducidas se han esbozado en parte en el apartado anterior y son las siguientes: 1) la densidad mamográfica, como factor de riesgo, presenta un riesgo relativo más alto que el resto de las variables de riesgo identificadas, superado sólo por el riesgo asociado a los genes de alta penetrancia (48)(49)(70)(71). 2) La densidad mamográfica se correlaciona con los factores de riesgo tradicionales, pero aporta información adicional. 3) La densidad mamográfica presenta un fuerte componente genético, por lo que su variabilidad también captura, al menos en parte, diferencias de susceptibilidad. 4) Se ha demostrado que la densidad mamográfica aumenta y disminuye tras la exposición o cesación de exposición a factores de riesgo conocidos (aumenta con la terapia hormonal sustitutiva y disminuye al administrar tamoxifén), lo que permite su utilización para monitorizar cambios en el patrón de riesgo individual. Por estas razones, se ha recomendado la incorporación de la densidad mamográfica como variable intermedia en ensayos clínicos, en estudios de susceptibilidad genética, en estudios epidemiológicos y en la valoración del riesgo en los programas de cribado (48)(49).

1.9 La dieta y la densidad mamográfica

Además de ser un potencial marcador de riesgo para detectar poblaciones de mayor riesgo para cáncer de mama, la densidad mamográfica es un factor que cambia a lo largo de la vida. Distintos estudios apuntan a que estos cambios no solo están influenciados por variables no controlables tales como la menopausia o la edad sino que existen factores modificables que pueden modificar la DM, y por lo tanto, nos permitirían modular el riesgo de desarrollar cáncer de mama. La dieta es uno de los factores modificables que parecen influir en la densidad mamográfica, aunque son escasos aun los trabajos científicos que han investigado esta asociación. En 2013 Lindgren et al. publicaban una extensa revisión de toda la evidencia disponible entre dieta y DM (72), encontrando tan sólo 28 estudios que arrojan resultados muy heterogéneos y en ocasiones contradictorios, concluyendo que son necesarios más estudios en este campo.

1.10 El estudio DDM-Spain

El estudio sobre los determinantes de la densidad mamográfica (DDM-Spain) es un estudio multicéntrico, liderado por el Servicio de Epidemiología del Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología en colaboración con 7 centros de cribado de cáncer de mama de España y financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS: PI060386 y PS09/00790), habiendo recibido financiación complementaria de Astra-Zéneca (EPY 1306/06) y de la Federación de Asociaciones de Mujeres con Cáncer de Mama (FECMA: EPY 1170-10). El estudio DDM-Spain fue concebido para conocer la prevalencia de mujeres con alta densidad mamográfica entre las participantes en los programas de cribado e investigar los factores modificables y no modificables que se asocian a la presencia de este fenotipo. El trabajo desarrollado en la presente tesis se enmarca dentro de este estudio.

2. Justificación del trabajo

Los componentes de la dieta, y la dieta en su conjunto, son uno de los factores más importantes que pueden modificar el riesgo de desarrollar muchas enfermedades crónicas, incluido el cáncer de mama, especialmente en mujeres peri y postmenopáusicas debido a las implicaciones fisiológicas de este momento de su vida. Este trabajo pretende proporcionar información sobre la calidad y variabilidad de la dieta de las mujeres que acuden a los programas de cribado españoles, investigar las características sociodemográficas y de estilo de vida que se asocian a una peor calidad dietética y finalmente investigar qué nutrientes específicos o grupos de alimentos se asocian con una mayor o menor densidad mamográfica, teniendo en cuenta que las mujeres con alta densidad mamográfica presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama.

El primer objetivo de este trabajo ha sido describir la dieta de las mujeres que acuden a centros de cribado de cáncer de mama. Debido al alto porcentaje de mujeres en España que acuden a estos centros, esto nos proporciona una información muy valiosa de la dieta de las mujeres en estos rangos de edad. Enfrentar estos datos con las recomendaciones realizadas por las sociedades científicas y estudios nutricionales nos permite establecer un diagnóstico poblacional del grado de su cumplimiento, pudiendo además valorar la variabilidad geográfica de la dieta ya que se trata de un estudio multicéntrico.

Complementando estos resultados, hemos valorado la dieta con índices numéricos (índices AHEI y aMED) que han demostrado asociarse con menor riesgo de determinadas enfermedades, incluyendo el cáncer de mama, en la literatura científica. Esto nos ha permitido encontrar asociaciones entre peor calidad de la dieta y distintas variables socio-demográficas y estilos de vida, que permitan realizar intervenciones específicas sobre los grupos poblacionales que más lo necesitan.

Finalmente, sabemos que el cáncer de mama es uno de los problemas de salud más relevantes en las mujeres en el rango de edad de nuestro estudio y la dieta es uno de los factores modificables que pueden influir en el

desarrollo no sólo de cáncer de mama, sino también del principal marcador de riesgo alterable de esta enfermedad: la alta densidad mamográfica. Investigar qué factores dietéticos modifican la DM contribuye a aportar información relevante y a arrojar luz sobre los resultados discordantes publicados hasta la fecha.

3. Objetivos

Esta tesis plantea los siguientes objetivos:

- 1.1 Evaluar la dieta de las mujeres peri y postmenopáusicas que acuden a los centros de cribado de cáncer de mama en España, considerando el grado de cumplimiento de las recomendaciones dietéticas vigentes con respecto a energía, macronutrientes, micronutrientes y grupos de alimentos en estas mujeres.
- 1.2 Analizar la variabilidad geográfica en cuanto a ingesta de grupos de alimentos en estas mujeres.
- 2.1 Valorar la calidad de la dieta de estas mujeres mediante la utilización de dos índices cuantitativos propuestos en la literatura, AHEI y aMED
- 2.2 Investigar qué factores socio-demográficos y de estilo de vida se asocian con una peor calidad de la dieta medida mediante dichos índices.
- 3.1 Investigar la relación entre la dieta y la densidad mamográfica, como fenotipo marcador de riesgo de cáncer de mama, mediante el estudio de la asociación entre el consumo de energía, macronutrientes, micronutrientes y grupos de alimentos con el porcentaje de tejido denso observado en la mamografía.

4. Material y métodos

4.1 Población e información epidemiológica del estudio DDM-Spain

4.1.1 Población a estudio

El estudio DDM-Spain es un estudio transversal multicéntrico en el que han participado 3.584 mujeres de entre 45 y 68 años de edad en los centros de los programas de cribado poblacional de cáncer de mama de Zaragoza (Aragón), Unidad del Hospital Son Dureta (Palma de Mallorca, Baleares), Unidad de la ciudad de Burgos (Castilla-León), Unidad del Hospital de Bellvitge (Barcelona, Cataluña), Unidad fija de A Coruña (Galicia), Unidad de la ciudad de Pamplona (Navarra) y la unidad de Burjasot (Valencia) entre octubre 2007 y julio de 2008, reclutándose un mínimo de 500 mujeres por programa. Los programas de Pamplona, Burgos y Valencia inician el cribado a los 45 años, mientras que el resto de programas lo hace a los 50.

Los criterios de exclusión fueron: 1) incapacidad para responder al cuestionario, 2) incapacidad física para realizarse la mamografía o presencia de prótesis mamaria. El porcentaje medio de participación en el estudio fue de 74,5% con un rango que fue de 64,7% en A Coruña a 84,0% en Zaragoza. Para el análisis de la dieta se eliminaron 9 mujeres con una ingesta energética media diaria poco plausible para todo un año completo (<800 o >4000 Kcal/día) así como una mujer con nutrición parenteral, resultando una muestra final de 3.574 mujeres.

Las mujeres que acudieron a realizarse su mamografía de control a su centro de cribado habitual fueron invitadas a participar en el estudio DDM en cada uno de los centros. Las mujeres que aceptaron fueron incluidas en el estudio, hasta completar el tamaño muestral planeado en cada uno de los centros. En la mayoría de los centros, se contactó inicialmente con las mujeres para explicarles el estudio e invitarlas a participar. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado.

4.1.2 Cuestionario epidemiológico

Se aplicó un cuestionario estructurado para obtener información sociodemográfica, reproductiva y de hábitos de vida en entrevistas personalizadas realizadas por entrevistadoras entrenadas en el propio centro de cribado. El único identificador del cuestionario fue el código asignado a la mujer participante. De este modo se recogieron:

- Antecedentes familiares
- Historia reproductiva
- Ocupación
- Actividad física mediante un cuestionario internacional validado (73) que permite estimar el nivel medio de actividad física diaria y los Equivalentes Metabólicos (METs).
- Nivel socioeconómico auto reportado
- Patologías
- Nivel de estudios

4.1.3 Cuestionario dietético

La ingesta dietética se estimó mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria (CFA) de 117 ítems, similar al utilizado por Willett en el estudio de Salud de la Enfermeras Norteamericanas (74) que ha sido adaptado y validado para usar en población adulta española (75)(76). En el CFA, el consumo de cada alimento se recoge especificando el uso de porciones o raciones estándares mediante nueve categorías de frecuencias, desde “nunca o menos de una vez al mes” hasta “seis o más veces al día”. A partir de las respuestas a cada ítem se calculó la ingesta media diaria de cada nutriente para cada mujer multiplicando la frecuencia de uso para cada alimento por la composición nutricional de la porción especificada de cada uno de los alimentos, utilizando como fuente primaria las tablas de composición de Alimentos del Departamento de Agricultura Norteamericano (77), otras tablas publicadas para alimentos españoles y complementando la información para algunos nutrientes a partir de publicaciones científicas (78)(79)(80)(81).

4.1.4 Cálculo del Índice de Masa Corporal

Se realizó una exploración antropométrica a todas las participantes siguiendo procedimientos estandarizados utilizando idénticos instrumentos en todos los centros participantes. Se recogió el peso en kilogramos y la talla en centímetros con dos medidas, calculándose la media de las dos mediciones. Se realizó una tercera medida cuando las dos mediciones anteriores eran heterogéneas. Se estimó el índice de masa corporal (IMC) utilizando el peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en metros.

4.2 Material y métodos del primer artículo (objetivos 1.1 y 1.2)

4.2.1 Recomendaciones dietéticas

Para valorar la adecuación de la ingesta por grupos de alimentos se emplearon las recomendaciones de la guía de alimentación saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) (22) que recoge rangos recomendados de consumo para algunos alimentos (como productos lácteos) o cantidades mínimas o máximas de ingesta para otras (por ejemplo para verduras o carnes grasas). Para vitaminas y minerales se usaron las propuestas de ingestas dietéticas de referencia (IDR) para población española de la Federación Española de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD) (23) que se expresaron en porcentaje de la IDR. Finalmente, para valorar la adecuación de la proporción entre ingesta de grasas poliinsaturadas y saturadas así como la de insaturadas (poli+mono) y saturadas se utilizaron las recomendaciones para la población española de Moreiras et al. (82) mientras que se consultaron las recomendaciones del consenso SENC 2011 para población española (83) a la hora de valorar la proporción de energía aportada por los nutrientes principales.

4.2.2 Análisis estadístico

Se estimaron estadísticos descriptivos para las principales variables dietéticas. Los resultados se muestran en porcentajes para variables cualitativas y con medias y su desviación típica para las cuantitativas. Para la comparación de la ingesta de nutrientes y grupos de alimentos por centro de

cribado se utilizó la prueba para datos independientes ANOVA y el contraste post hoc de Bonferroni. Se estudió la correlación entre el aMED y el AHEI con el coeficiente de correlación de Spearman. Para expresar la variación de consumo de grupos de alimentos por centros, se calculó el porcentaje de consumo de grupos de alimentos en relación a la media de consumo del estudio DDM-Spain $[(M(i))$ para cada centro $(m(i))$ como: $100\% \times [m(i)/M(i)]$. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático Stata (versión SE/9.0; StataCorp LP, College Station, TX).

4.3 Material y métodos del segundo artículo (objetivos 2.1 y 2.2)

4.3.1 *Calidad de la dieta*

Los índices de calidad alimentaria se estimaron utilizando la última actualización publicada tanto para el AHEI como para el aMED (30) que modifican los criterios originales de estos índices (29). Para el cálculo del nuevo AHEI se tienen en cuenta las estimaciones de 9 ítems de alimentos y nutrientes derivados del CFA a los que se da puntuaciones según un consumo ideal para cada ítem, pudiéndose alcanzar una puntuación máxima de 87,5 puntos (30). Los ítems con su puntuación máxima son: verduras sin incluir patatas (5 raciones/día); frutas (4 raciones/día); frutos secos y derivados de soja (1 ración/día); razón de carnes blancas (pollo y pescado)/roja ($\geq 4:1$); fibra de cereales (15 gr/día); ingesta proporcional de ácidos grasos trans ($\leq 0,5\%$ de la ingesta energética); razón de grasas poliinsaturadas (≥ 1); ingesta moderada de alcohol (0,5-1,5 raciones/día) y el uso prolongado de complejos multivitamínicos (5 años). Al contar únicamente en nuestro estudio con datos de uso de complejos multivitamínicos en el último año se decidió adaptar el índice AHEI eliminando ese ítem, siendo pues la máxima puntuación del índice modificado de 80 puntos. Cuanta más puntuación obtiene un sujeto con el índice AHEI, más saludable es su dieta ya que habrá puntuado más en los 8 ítems dietéticos que han demostrado aportar beneficios para la salud en distintos estudios científicos.

Para el índice de adherencia a la dieta mediterránea (aMED) se utilizó una escala diferente basada en la toma de 9 alimentos: verduras, legumbres,

frutas y frutos secos, productos lácteos, cereales, carnes y sus derivados, pescado, alcohol y la razón entre grasas monosaturadas y saturadas. Las participantes con una ingesta superior a la ingesta mediana de la muestra recibían 1 punto y en caso contrario recibían 0 puntos, excepto para el consumo de carnes rojas y procesadas que se puntuaban con 1 punto cuando el consumo está por debajo de la mediana y para el consumo de alcohol que se puntuaba con 1 punto si el consumo diario se sitúa entre 5 y 25 gr/día. La puntuación del aMED varía entre 0 y 9 puntos. Cuanta más puntuación obtiene un sujeto con el índice aMED, más "mediterránea" es su dieta en comparación con el promedio del propio estudio, ya que cada ítem puntuaba en función de la mediana de toda la muestra (30).

4.3.2 *Análisis estadístico*

Se estimaron estadísticos descriptivos para las principales variables sociodemográficas y dietéticas. Los resultados se muestran en porcentajes para variables cualitativas y con medias y su desviación típica para las cuantitativas. Se estudió la correlación entre el aMED y el AHEI mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Para evaluar los factores asociados a una peor calidad dietética medida a través de los índices AHEI y aMED respectivamente, se ordenaron de mayor a menor las puntuaciones para el índice de calidad, AHEI o aMED, y se categorizaron en terciles, de tal forma que el tercil superior correspondía a los valores más bajos del índice (peor calidad dietética). Se ajustaron modelos mixtos de regresión logística ordinal, tomando como variable dependiente los terciles de cada indicador, descritos anteriormente. En estos modelos las variables explicativas mencionadas anteriormente fueron consideradas efectos fijos. El modelo incluye además un intercepto aleatorio para cada centro para tener en cuenta la variabilidad asociada a los propios centros de cribado. Para el análisis multivariado se tomó como criterio de inclusión una significación $p < 0,100$ en los modelos ajustados únicamente por ingesta calórica diaria. Se comprobó mediante el test de Brant y el test de efectos constantes entre categorías que se cumplía el supuesto de proporcionalidad entre las OR. Para

las variables independientes ordinales, la posible relación dosis-respuesta se valoró a partir de la significación estadística obtenida incluyendo la variable correspondiente como variable continua en el modelo. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático Stata (versión SE/9.0; StataCorp LP, College Station, TX).

4.4 Material y métodos del tercer artículo (objetivo 3.1)

4.4.1 Recogida de mamografía y lectura de la densidad mamográfica

Para la medición de la DM se utilizó la mamografía correspondiente a la proyección craneocaudal de la mama izquierda de las participantes del estudio. Estas mamografías fueron enviadas a un único centro donde un único radiólogo valoró, de manera ciega y anónima, el grado de DM, utilizando la escala semicuantitativa de Boyd, que clasifica la densidad en 6 categorías: 0%, <10%, 10-25%, 25-50%, 50-75%, >75%. Para el control de calidad, una muestra aleatoria de 375 de las mamografías se analizaron por duplicado; el coeficiente de concordancia Kappa ponderado entre lecturas de densidad fue de 91,7% (89,8-93,3) (84).

Como posibles variables asociadas con la calidad de la dieta se consideraron las siguientes: edad, nivel de estudios, nivel socioeconómico auto referido (bajo o medio bajo, medio, medio alto o alto), consumo de tabaco (nunca fumadora, ex fumadora y fumadora actual), actividad física (baja actividad, actividad moderada y actividad alta), número de hijos y otras variables relacionadas con la salud, también auto-referidas, como el estatus menopáusico, el padecimiento de diabetes y de osteoporosis. También se consideró como posible variable explicativa el IMC que se introdujo como variable de ajuste de los modelos como "natural splines" cumpliéndose el supuesto de proporcionalidad entre las OR mediante el test de Brant y el test de efectos constantes entre categorías.

4.4.2 Análisis estadístico

En el análisis estadístico se consideraron 5 categorías de densidad, agrupando las dos primeras categorías de Boyd (0% y <10%), debido al escaso número de mujeres con DM = 0%.

La asociación entre macronutrientes y tipos de alimentos (variable explicativa) y densidad mamográfica (variable dependiente) se estudió utilizando modelos mixtos de regresión logística ordinal, incluyendo el centro de cribado como término de efectos aleatorios. En una primera fase, la asociación de cada macronutriente y tipo de alimento con la densidad mamográfica se valoró incluyendo dicho consumo como variable continua estandarizada, ajustando por IMC, edad, paridad, estatus menopáusico, consumo de tabaco y alcohol así como por ingesta calórica diaria.

Se emplearon "natural splines" para explorar el aspecto de la curva dosis-respuesta entre la ingesta calórica total y la densidad mamográfica. Estas "splines" se construyeron usando cuatro nudos, localizados en los percentiles 5, 35,65 y 95 (85). Finalmente, se cuantificó el OR asociado a cuartiles de consumo (o terciles, si la distribución del consumo no permitía el cálculo de cuartiles) para aquellos alimentos que mostraron una asociación con la DM con una $p < 0,100$ en los modelos anteriores, ajustando por las variables mencionadas anteriormente y por el consumo total de proteínas. Se cuantificó el efecto de cada alimento en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Se comprobó la posible heterogeneidad de efecto en ambos grupos comprobando la significación estadística del término de interacción entre el estatus menopáusico y la correspondiente variable dietética. Se comprobó mediante el test de Brant y el test de efectos constantes entre categorías que se cumplía el supuesto de proporcionalidad entre las OR

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos para estimar el efecto de la cantidad de kilocalorías por día y gramos de aceite de oliva por día en la densidad mamográfica por categorías de las siguientes variables: edad en el momento del cribado, IMC, estatus menopáusico, hábito tabáquico, hábito

enólico. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete informático Stata (versión SE/9.0; StataCorp LP, College Station, TX).

5. Resultados

5.1 Cumplimiento de las recomendaciones dietéticas vigentes y variabilidad geográfica de la dieta en mujeres participantes en 7 programas de cribado de cáncer de mama en España

De las 3584 mujeres reclutadas, se eliminaron 9 mujeres con una ingesta energética media diaria poco plausible para todo un año completo (<800 o >4000 Kcal/día) así como una mujer con nutrición parenteral. Por tanto, la muestra final para este estudio fue de 3574 mujeres. En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas y hábitos de vida de las participantes. La media de edad de las mujeres del estudio fue de 56,2 años (DE 5,5), siendo inferior en las participantes de los programas que inician el cribado a los 45 años -Pamplona, Burgos y Valencia-. El 78,6% de las mujeres eran postmenopáusicas, y la mayoría presentaban sobrepeso (41,9%) u obesidad (29,4%). Las mujeres de Barcelona y Valencia presentaron el mayor porcentaje de obesidad – un 35,6% y 34,1% respectivamente- mientras que las de Burgos presentaron el menor con un 20,4% ($p<0,001$). Burgos fue además el centro con el mayor porcentaje de actividad física diaria moderada o alta de nuestro estudio (90,3% de las mujeres en estas categorías; $p<0,001$).

La tabla 2 presenta la ingesta media de los principales macronutrientes para el total de la muestra y por centros así como el cumplimiento en cuanto a porcentaje de energía diaria aportada por cada uno de ellos. El aporte de energía procedente de hidratos de carbono (HC) es bajo en comparación con las recomendaciones de la SENC. Como consecuencia, aunque los HC fueron la fuente primordial de aporte energético, en un 88,3% de las mujeres la energía aportada por los HC es inferior al 50-55% recomendado. Este bajo consumo de HC se repite en todos los centros estudiados, siendo especialmente llamativo en A Coruña, Barcelona y Mallorca donde en más de un 90% de las mujeres los HC aportan menos del 50% de la energía diaria total. La ingesta media diaria de proteínas sin embargo resulta excesiva en un 40,5% de las mujeres (superior al 10-20% de energía que deben aportar las proteínas a la energía total). Destaca especialmente el centro de Burgos en el que el 55,8% de las mujeres estudiadas superan el rango recomendado para proteínas mientras que en Pamplona presenta los mejores resultados con un 76,7% de las mujeres dentro del rango recomendado. En cuanto a la energía

diaria aportada por las grasas, la SENC recomienda que esta no supere un 35% del total, con un 41,9% de las mujeres del estudio por debajo de este valor siendo Valencia y Burgos las ciudades con mayores porcentajes de cumplimiento (tabla 2).

Tabla 1. Características sociodemográficas y de estilos de vida en mujeres en edades peri o postmenopáusicas españolas que participaron en programas de cribado de cáncer de mama del estudio DDM-Spain								
	Total (N=3574)	Coruña (N=533)	Barcelona (N=499)	Burgos (N=505)	Mallorca (N=535)	Pamplona (N=498)	Zaragoza (N=503)	Valencia (N=501)
Edad media (DE¹)	56.2 (5.5)	57.9 (4.7)	57.8 (4.5)	53.5 (6.2)	57.4 (4.3)	53.7 (6.0)	57.6 (4.6)	55 (5.6)
Nivel de estudios N(%)								
≤ Primaria	1208 (33.9)	138 (25.9)	199 (39.9)	37 (7.3)	321 (60.0)	147 (29.5)	211 (42.4)	155 (31.0)
Secundaria	1326 (37.2)	219 (41.1)	192 (38.5)	250 (49.5)	108 (20.2)	197 (39.6)	160 (32.1)	200 (40.0)
> Secundaria	1034 (29.0)	176 (33.0)	108 (21.6)	218 (43.2)	106 (19.8)	154 (30.9)	127 (25.5)	145 (29.0)
Nivel socioeconómico N(%)								
Bajo /Medio Bajo	860 (24.2)	71 (13.4)	183 (36.7)	72 (14.4)	117 (21.9)	105 (21.1)	168 (33.9)	144 (28.8)
Medio	2521 (70.8)	442 (83.4)	306 (61.3)	401 (80.0)	384 (71.8)	358 (71.9)	297 (59.9)	333 (66.6)
Medio alto o Alto	178 (5.0)	17 (3.2)	10 (2.0)	28 (5.6)	34 (6.4)	35 (7.0)	31 (6.3)	23 (4.6)
IMC² N (%)								
< 25	1021 (28.7)	147 (27.6)	91 (18.6)	203 (40.3)	137 (25.7)	183 (36.7)	159 (31.7)	101 (20.2)
25-29.9	1490 (41.9)	212 (39.8)	224 (45.8)	198 (39.3)	229 (43.0)	178 (35.7)	220 (43.9)	229 (45.7)
≥30	1048 (29.4)	174 (32.6)	174 (35.6)	103 (20.4)	167 (31.3)	137 (27.5)	122 (24.4)	171 (34.1)
Estatus menopáusico N (%)								
Premenopausia	427 (12.0)	31 (5.8)	25 (5.0)	129 (25.5)	38 (7.1)	101 (20.3)	31 (6.2)	72 (14.4)
Peri menopausia	337 (9.4)	42 (7.9)	45 (9.0)	70 (13.9)	13 (2.4)	71 (14.3)	32 (6.4)	64 (12.8)
Postmenopausia	2808 (78.6)	459 (86.3)	428 (85.9)	306 (60.6)	484 (90.5)	326 (65.5)	440 (87.5)	365 (72.9)
Actividad física N (%)								
Baja	849 (23.8)	95 (17.9)	169 (33.9)	49 (9.7)	161 (30.1)	152 (30.6)	131 (26.1)	92 (18.4)
Moderada	1855 (52.0)	239 (44.9)	248 (49.7)	369 (73.1)	292 (54.6)	237 (47.7)	198 (39.4)	272 (54.4)
Alta	866 (24.3)	198 (37.2)	82 (16.4)	87 (17.2)	82 (15.3)	108 (21.7)	173 (34.5)	136 (27.2)
Tabaquismo N(%)								
Nunca ha fumado	2067 (57.8)	307 (57.6)	324 (64.9)	304 (60.2)	300 (56.1)	224 (45.0)	310 (61.6)	298 (59.5)
Ex fumadora	640 (17.9)	98 (18.4)	59 (11.8)	62 (12.3)	116 (21.7)	130 (26.1)	83 (16.5)	92 (18.4)
Fumadora actual	867 (24.3)	128 (24.0)	116 (23.2)	139 (27.5)	119 (22.2)	144 (28.9)	110 (21.9)	111 (22.2)
Diabetes N(%)	196 (5.5)	196 (5.5)	32 (6.0)	28 (5.6)	15 (3.0)	31 (5.8)	22 (4.4)	26 (5.2)
Osteoporosis N(%)	467 (13.3)	467 (13.3)	83 (16.7)	58 (11.6)	24 (4.9)	80 (15.0)	24 (4.8)	81 (16.2)

¹ Desviación estándar. ² Índice de masa corporal en Kg/m²

Tabla 2. Ingesta media diaria (DE¹) de los principales macronutrientes y cumplimiento de las recomendaciones de la SENC en cuanto a % de energía diaria aportada por macronutrientes en mujeres del Estudio DDM-Spain.

	Total (N=3574)	Coruña (N=533)	Barcelona (N=499)	Burgos (N=505)	Mallorca (N=535)	Pamplona (N=498)	Zaragoza (N=503)	Valencia (N=501)
Proteínas(g)	102 (24)	91 (23)	106 (24)	105 (23)	108 (24)	98 (22)	98 (25)	104 (25)
<10%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.2%	0.0%	0.0%
10-20% ²	59.5%	51.2%	54.5%	44.2%	60.4%	76.7%	63.4%	66.7%
>20%	40.5%	48.8%	45.5%	55.8%	39.6%	23.1%	36.6%	33.3%
HC(g) ³	226 (63)	189 (52)	221 (67)	227 (54)	238 (62)	234 (60)	222 (59)	251 (66)
<50%	88.3%	94.9%	94.8%	83.2%	92.3%	85.7%	87.5%	79.2%
50-55% ²	11.2%	5.1%	5.2%	16.6%	7.5%	13.9%	11.7%	19.2%
>55%	0.4%	0.0%	0.0%	0.2%	0.2%	0.4%	0.8%	1.6%
Grasas(g)	85 (24)	76 (22)	90 (24)	77 (23)	90 (23)	93 (30)	81 (21)	85 (21)
<35% ²	41.9%	31.9%	30.7%	64.8%	37.0%	37.6%	42.3%	50.1%

¹ Desviación estándar. ²% de aporte energético recomendados por la SENC. ³ Hidratos de carbono

La tabla 3 muestra la ingesta media diaria de energía, fibra y vitaminas para el total de la muestra y por centros. Entre paréntesis se presenta el valor porcentual que dicha ingesta representa sobre la Ingesta Diaria Recomendada para cada ítem. La media de ingesta energética diaria estimada para el total de participantes fue de 2053 Kcal/día para el total de la muestra, lo que supone un 93% del Gasto Energético Total (GET) recomendado por la FESNAD, que se calcula para cada individuo en función de su edad, peso, talla y actividad física diaria. A Coruña presentó una ingesta energética inferior al resto de programas ($p < 0,001$) con una media de energía diaria de 1795 Kcal/día, lo que supone un 79% de lo recomendado por la FESNAD.

Respecto a vitaminas y minerales prácticamente todas las mujeres de nuestro estudio alcanzaron la ingesta recomendada (Tabla 3), excepto para vitamina D y E. La ingesta media diaria de vitamina E fue de 14 mg/día, sensiblemente inferior a la IDR de 15 mg/día aunque el centro de Burgos presentó valores inferiores con 11 mg/día, lo que supone un 74% de la IDR para este centro. El caso de la ingesta de vitamina D es especialmente llamativo, ya que en ninguno de los centros se alcanza el 50% de la IDR para esta vitamina, con una ingesta media total de 2,14 µg/día, un 39% de la IDR para mujeres en esos rangos de edad. También cabe destacar los altos consumos de sodio, con valores superiores al 200% de la IDR en todos los centros.

Tabla 3. Ingesta media diaria de energía, fibra y principales micronutrientes (vitaminas y minerales) y % de ingesta con respecto a las Ingestas Diarias Recomendadas (%IDR) en mujeres del estudio DDM-Spain.									
		Total (N=3574)	Coruña (N=533)	Barcelona (N=499)	Burgos (N=505)	Mallorca (N=535)	Pamplona (N=498)	Zaragoza (N=503)	Valencia (N=501)
	Recomendado	Media (%IDR)	Media (%IDR)	Media (%IDR)	Media (%IDR)	Media (%IDR)	Media (%IDR)	Media (%IDR)	Media (%IDR)
Energía (Kcal)	(1)	2053 (93)	1795 (79)	2098 (98)	2025 (91)	2179 (101)	2151 (98)	1982 (89)	2150 (95)
Fibra (g)	(2)	26 (123)	21 (99)	27 (127)	25 (113)	31 (146)	26 (118)	25 (120)	30 (135)
Vitaminas									
Vitamina A (µg)	600	1471 (245)	1218 (203)	1652 (275)	1350 (225)	1672 (279)	1413 (236)	1302 (217)	1692 (282)
Vitamina B6 (mg)	1.2	2.23 (186)	2.10 (175)	2.33 (194)	2.22 (185)	2.38 (198)	2.17 (181)	2.08 (173)	2.32 (193)
Vitamina B12 (mg)	2	9.53 (477)	8.90 (445)	10.26 (513)	10.98 (549)	9.90 (495)	8.11 (406)	8.90 (445)	9.66 (483)
Vitamina C (mg)	(3)	202 (323)	161 (255)	184 (290)	175 (285)	237 (378)	216 (349)	202 (319)	240 (385)
Vitamina D (µg)	(4)	2.14 (39)	1.85 (33)	2.08 (37)	2.19 (41)	2.79 (50)	1.44 (27)	2.33 (41)	2.24 (41)
Vitamina E (mg)	15	14 (93)	13 (88)	15 (99)	11 (74)	16 (105)	14 (93)	15 (97)	14 (96)
Folato (µg)	300	344 (115)	281 (94)	351 (117)	335 (112)	396 (132)	339 (113)	321 (107)	382 (127)
Minerales									
Calcio (mg)	(5)	1249 (130)	1145 (115)	1251 (125)	1235 (136)	1356 (136)	1209 (133)	1248 (126)	1296 (138)
Hierro (mg)	(6)	21 (154)	20 (153)	23 (178)	21 (140)	21 (165)	21 (143)	19 (148)	21 (152)
Magnesio (mg)	(7)	390 (128)	337 (110)	404 (132)	372 (122)	438 (143)	383 (126)	377 (123)	421 (138)
Potasio (mg)	3100	3866 (125)	3395 (110)	3892 (126)	3697 (119)	4187 (135)	3794 (122)	3857 (124)	4252 (137)
Sodio (mg)	(8)	3101 (233)	2680 (206)	3465 (266)	3096 (225)	3322 (255)	3027 (220)	2986 (229)	3142 (233)
Cinc (mg)	7	26 (370)	28 (393)	28 (397)	26 (364)	25 (359)	27 (382)	24 (337)	25 (360)
Yodo (µg)	150	156 (104)	151 (100)	153 (102)	166 (111)	152 (101)	152 (102)	164 (109)	151 (101)

(1) El Gasto energético total (GET) recomendado por la FESNAD para cada mujer= $354-6.91 \times \text{edad en años} + \text{AF} \times (9.36 \times \text{peso en kg} + 726 \times \text{talla en m})$ donde AF es 1.12 en las mujeres poco activas, 1.27 en las moderadamente activas y 1.45 en las muy activas. (2) 25 para ≤ 50 años; 21 para > 50 años. (3) 60 para > 60 años y 70 para ≥ 60 años. (4) 5 para > 60 años, 7,5 para 60-69, 10 para ≥ 70 . (5) 800 para < 50 ; 1000 para ≥ 50 . (6) 18 para < 50 , 15 para 50-59 años, 10 para ≥ 60 . (7) 300 para < 60 años, 320 para ≥ 60 . (8) 1500 para < 50 años; 1300 para 50-69 años

La tabla 4 presenta las ingestas medias diarias en gramos de los principales grupos de alimentos y la tabla 5 los porcentajes de cumplimiento de las recomendaciones de la SENC para algunos grupos de alimentos. La figura 2 presenta gráficamente la variabilidad en la ingesta alimentaria por centros, representando la línea en azul el ratio entre el consumo diario de los principales alimentos en cada centro respecto al consumo promedio del conjunto del estudio.

Tabla 4. Ingesta media (DE¹) de los principales grupos de alimentos en gramos al día en mujeres en edades peri o postmenopáusicas españolas que participaron en programas de cribado de cáncer de mama del estudio DDM-Spain.

	Total (N=3574)	Coruña (N=533)	Barcelona (N=499)	Burgos (N=505)	Mallorca (N=535)	Pamplona (N=498)	Zaragoza (N=503)	Valencia (N=501)
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Derivados Lácteos	492 (246)	508 (257)	472 (235)	506 (237)	473 (244)	507 (242)	510 (258)	473 (241)
Huevos	19 (13)	18 (17)	18 (17)	21 (11)	18 (16)	19 (10)	18 (12)	18 (8)
Carnes Blancas	34 (19)	23 (16)	40 (19)	33 (18)	34 (19)	32 (17)	30 (17)	45 (21)
Carnes Rojas	55 (36)	55 (32)	55 (36)	71 (39)	46 (32)	60 (35)	49 (35)	51 (36)
Embutidos	31 (20)	26 (20)	33 (21)	30 (19)	34 (19)	33 (20)	30 (19)	33 (20)
Pescado Azul	31 (24)	26 (20)	32 (21)	30 (22)	41 (29)	18 (16)	36 (27)	31 (22)
Pescado Blanco	36 (21)	45 (22)	37 (22)	38 (21)	35 (18)	35 (18)	36 (24)	25 (17)
Otros Pescados	11 (9)	8 (6)	12 (7)	11 (6)	14 (9)	7 (6)	11 (13)	11 (10)
Verduras	294 (129)	228 (81)	357 (131)	230 (99)	377 (146)	289 (109)	241 (101)	339 (121)
Frutas	430 (226)	346 (194)	309 (185)	391 (172)	451 (199)	417 (176)	506 (240)	597 (267)
Frutos Secos	7 (10)	4 (9)	8 (11)	4 (5)	11 (14)	7 (10)	7 (10)	9 (10)
Legumbres	33 (23)	21 (16)	31 (21)	48 (25)	36 (24)	37 (23)	29 (21)	31 (23)
Cereales y Pastas	66 (40)	61 (36)	69 (38)	57 (27)	75 (47)	47 (28)	56 (36)	94 (46)
Patatas	53 (32)	61 (32)	56 (25)	36 (24)	58 (32)	53 (32)	60 (37)	46 (31)
Pan	98 (66)	67 (39)	125 (94)	94 (47)	107 (61)	105 (69)	94 (63)	91 (59)
Dulces	33 (31)	21 (18)	25 (25)	49 (39)	31 (26)	49 (35)	25 (22)	32 (31)
Aceite de Oliva	24 (13)	24 (9)	29 (12)	14 (10)	25 (9)	32 (22)	22 (11)	21 (9)
Otros Aceites	1.8 (4.3)	3.8 (7.5)	1.2 (1.9)	1.3 (2.7)	1.4 (4.1)	1.8 (4.3)	1.7 (3.2)	1.1 (2.5)
Platos Preparados	75 (59)	63 (49)	91 (61)	71 (47)	78 (51)	69 (55)	75 (65)	78 (76)

¹DE: Desviación Estándar

Tabla 5. Nivel de adherencia a las recomendaciones de ingesta diaria de la SENC de los principales grupos de alimentos en raciones en mujeres del estudio DDM-Spain									
		Total (N=3574)	Coruña (N=533)	Barcelona (N=499)	Burgos (N=505)	Mallorca (N=535)	Pamplona (N=498)	Zaragoza (N=503)	Valencia (N=501)
Productos lácteos	< 2 raciones/día	31.6%	31.3%	35.7%	30.3%	32.0%	31.7%	28.4%	32.1%
	2-4 raciones/día¹	51.8%	49.3%	50.5%	53.9%	52.3%	49.6%	55.9%	51.5%
	>4 raciones/día	16.5%	19.3%	13.8%	15.8%	15.7%	18.7%	15.7%	16.4%
Frutas	≥2 raciones al día¹	57.0%	35.6%	29.7%	52.7%	67.9%	60.8%	69.6%	83.0%
Verduras	≥3 raciones al día¹	43.7%	15.9%	67.1%	20.6%	69.7%	40.0%	28.4%	64.3%
Patata, arroz, pan, pasta y cereales	< 2 raciones/día	70.2%	86.7%	62.3%	69.7%	61.5%	68.7%	74.0%	68.1%
	2-6 raciones/día¹	20.3%	11.8%	14.6%	26.3%	27.1%	19.1%	19.3%	23.8%
	>6 raciones/día	9.5%	1.5%	23.0%	4.0%	11.4%	12.2%	6.8%	8.2%
Legumbres	< 2 raciones/semana	17.9%	38.3%	17.0%	7.1%	11.4%	13.9%	17.7%	19.4%
	2-4 raciones/semana¹	48.2%	51.2%	52.9%	28.9%	51.6%	41.6%	58.4%	52.3%
	>4 raciones/semana	33.9%	10.5%	30.1%	64.0%	37.0%	44.6%	23.9%	28.3%
Frutos secos	< 3 raciones/semana	72.7%	87.4%	69.3%	88.3%	57.6%	70.9%	75.5%	59.7%
	3-7 raciones/semana¹	14.6%	6.8%	17.8%	9.9%	17.9%	14.5%	13.1%	22.6%
	>7 raciones/semana	12.7%	5.8%	12.8%	1.8%	24.5%	14.7%	11.3%	17.8%
Pescado	< 3 raciones/semana	26.1%	23.1%	21.2%	19.6%	17.2%	41.4%	25.8%	35.3%
	3-4 raciones/semana¹	22.8%	21.6%	19.4%	26.1%	19.4%	28.1%	20.1%	25.1%
	>4 raciones/semana	51.1%	55.3%	59.3%	54.3%	63.4%	30.5%	54.1%	39.5%
Aceite oliva	< 3 raciones/día	33.4%	20.6%	14.6%	74.3%	21.1%	32.5%	36.2%	35.5%
	3-6 raciones/día¹	64.6%	79.4%	84.6%	25.7%	78.9%	54.8%	63.0%	64.5%
	>6 raciones/día	2.0%	0.0%	0.8%	0.0%	0.0%	12.7%	0.8%	0.0%
Carnes magras	< 3 raciones/semana	36.5%	35.6%	24.8%	29.7%	46.0%	30.7%	54.3%	33.3%
	3-4 raciones/semana¹	19.3%	12.4%	24.0%	12.3%	26.2%	15.7%	19.5%	25.0%
	>4 raciones/semana	44.3%	52.0%	51.1%	58.0%	27.9%	53.6%	26.2%	41.7%
Carnes grasas	< 3 raciones/semana¹	72.9%	83.9%	71.7%	62.8%	77.2%	76.3%	75.7%	61.9%
Embutidos	< 3 raciones/semana¹	22.2%	33.0%	18.2%	25.9%	16.3%	17.5%	26.2%	17.6%
Grasas animales	< 4 raciones/semana¹	99.5%	100.0%	99.8%	99.4%	99.8%	97.4%	100.0%	99.8%
Dulces	< 3 raciones/semana¹	52.2%	72.6%	65.5%	29.3%	49.9%	27.5%	66.4%	52.9%
Bebidas azucaradas	≤ 1 ración/día¹	67.3%	78.6%	62.3%	55.8%	75.7%	75.1%	63.0%	59.7%
Vino y cerveza	≤ 1,5 raciones/día¹	91.5%	97.0%	94.8%	84.4%	86.7%	89.8%	95.2%	92.6%
Agua	< 4 raciones/día	29.6%	34.3%	34.7%	28.7%	14.8%	43.0%	29.6%	23.0%
	4-8 raciones/día¹	34.4%	36.8%	26.5%	41.4%	24.5%	32.7%	44.1%	35.3%
	>8 raciones/día	36.0%	28.9%	38.9%	29.9%	60.7%	24.3%	26.2%	41.7%

¹ Rango recomendado por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

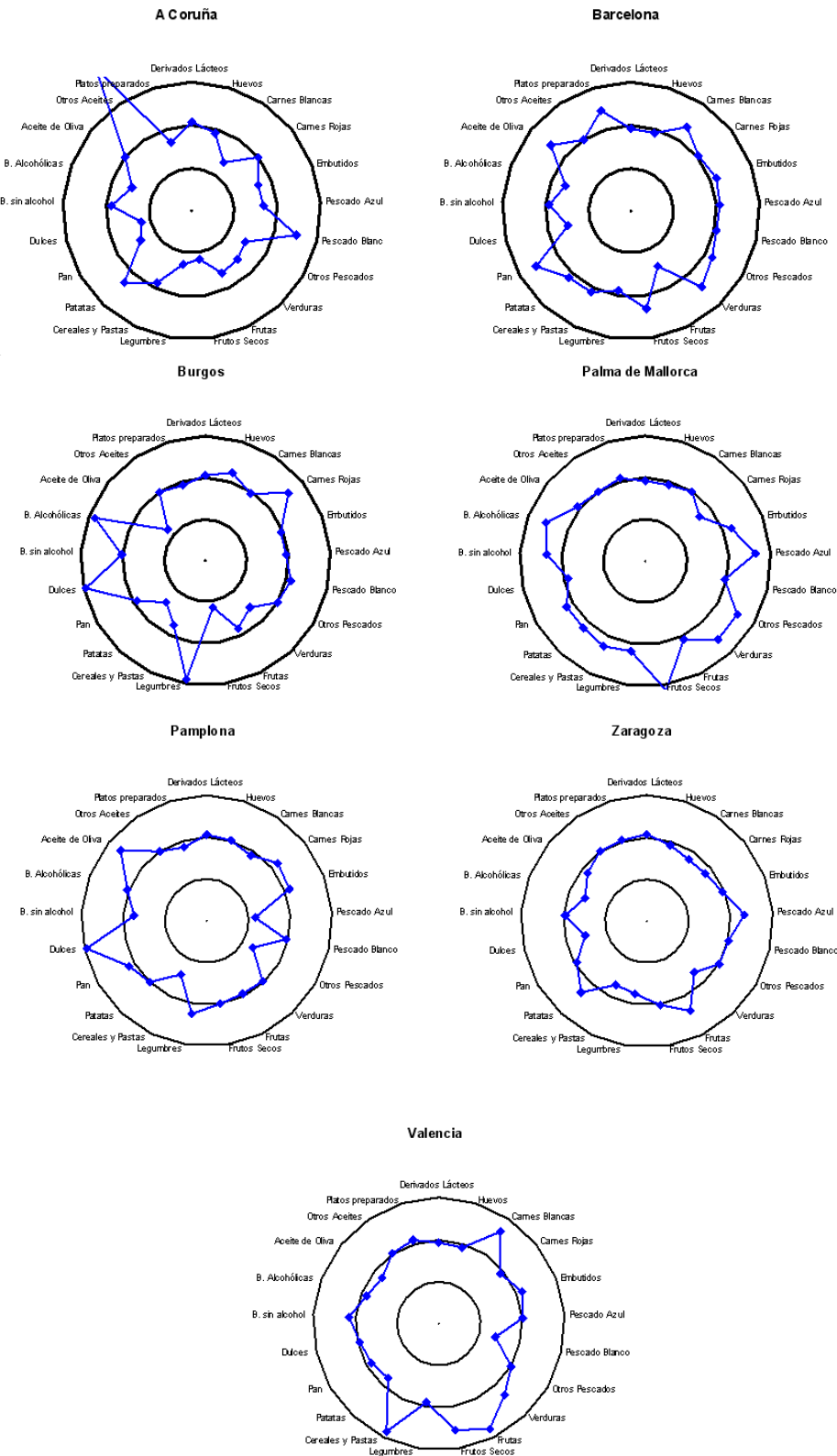
La ingesta media diaria de productos lácteos es elevada. No obstante, alrededor de un 30% de las mujeres en todos los centros declararon consumir menos de las dos raciones mínimas recomendadas, mientras que más de un 15% presentaron una ingesta superior al máximo recomendado de 4 raciones al día.

El consumo de frutas y verduras es muy heterogéneo en nuestra muestra ($p<0,001$). Destacan los altos consumos de Mallorca y Valencia con respecto a la media del estudio (figura 2) traduciéndose en un alto porcentaje de mujeres cumpliendo la recomendación en estas ciudades. En Barcelona también se observa un consumo elevado de verduras (67,1% de las mujeres consumían más de 3 raciones al día) pero bajo de frutas (solo un 29,7% de las mujeres tomaban más de 2 raciones al día). A Coruña sin embargo destaca por un bajo consumo de ambos grupos de alimentos.

Los bajos consumo de productos ricos en HC así como el de frutos secos es una constante en nuestro estudio, lo que se traduce en bajos porcentajes de cumplimientos (70,2% y 72,7% de las mujeres están por debajo de la ingesta recomendada respectivamente). Esta situación es especialmente llamativa en A Coruña y Zaragoza con valores inferiores al promedio del estudio para HC y A Coruña y Burgos con las ingestas más bajas de frutos secos (figura 2). La ingesta media de legumbres y de todo tipo de pescados estimada tanto para el total como para cada centro es, en general, alta. Llama la atención el centro de A Coruña, donde las mujeres muestran un consumo un 25% más bajo en legumbres que la media del estudio.

El consumo de aceite de oliva presenta un patrón heterogéneo con consumos altos en A Coruña, Barcelona y Mallorca, donde alrededor de un 80% de las mujeres cumplen los valores de ingesta recomendada por la SENC (3-6 raciones/día) y otros centros como Burgos con consumos de aceite de oliva mucho más bajos, con sólo un 25,7% de las mujeres en el rango de consumo recomendado ($p<0,001$).

Figura 2: Variabilidad geográfica del consumo medio diario de los principales grupos de alimentos respecto a la media total (línea interior en negrita) en las mujeres participantes de cada centro del estudio DDM-Spain



El consumo de alimentos de alto contenido proteico es elevado en nuestro estudio. Un 44,3% y 51,1% de las mujeres estaban por encima de la recomendación para ingesta de carnes magras (pollo y pavo sin piel, carne de caza y ternera) y de pescado. Pamplona y Valencia fueron los centros con mayor porcentaje de mujeres con ingestas por debajo de 3-4 raciones semanales de pescado (41,4% y 35,3% respectivamente) mientras que en Mallorca un 63,4% de las mujeres estaban por encima de las 4 raciones semanales máximas recomendadas. La SENC recomienda una ingesta semanal inferior a 3 raciones de carnes grasas y embutidos siendo el cumplimiento en nuestro estudio de un 72,9% para carnes grasas y un 22,2% para embutidos respectivamente. La ingesta de grasas animales y de vino y cerveza son moderadas en todos los centros, con porcentajes de cumplimiento superiores al 80% de las mujeres en todos los casos. En cuanto al consumo de pescado, más de la mitad de las mujeres de nuestro estudio sobrepasan las 4 raciones/semana.

Como se puede apreciar en la figura 2, existe una gran heterogeneidad en la dieta entre los 7 centros estudiados aunque se pueden observar ciertos patrones geográficos. Aunque con diferencias destacables, Palma de Mallorca, Valencia y Barcelona tienen una dieta que se ajustaría más a la dieta clásica mediterránea con ingestas superiores a la media del estudio en verduras, frutas, frutos secos, productos ricos en HC y legumbres. Otros grupos de alimentos característicos de la dieta mediterránea como las frutas también fueron más consumidos en Palma y Valencia mientras que Barcelona presentó un bajo consumo con respecto a la media del estudio. El pescado también fue muy consumido en estas ciudades, aunque en menor medida en Valencia donde destaca un bajo consumo de pescado blanco. El aceite de oliva, componente importante de la dieta mediterránea, fue un alimento muy consumido no sólo en estas tres ciudades sino en todo nuestro estudio (excepto en Burgos) destacando los elevados consumos en Barcelona y Pamplona (figura 2).

Un patrón de dieta completamente diferente a la las ciudades mediterráneas es el de A Coruña y Burgos que se caracterizan por ingestas

diarias inferiores a la media del estudio de verduras, frutas y frutos secos. Los productos ricos en HC también se consumían menos en estas ciudades con respecto a toda la muestra (salvo por un alto consumo de patatas en A Coruña). Estas dos ciudades también presentan sus particularidades. Mientras que en A Coruña existe un bajo consumo de legumbres y de carnes, en Burgos destaca el alto consumo de estos dos grupos de alimentos, especialmente las carnes rojas. El bajo consumo de aceite de oliva y un mayor consumo de bebidas alcohólicas también destaca en la muestra de Burgos.

La muestra de Pamplona se caracterizó por un consumo más elevado de dulces, aceite de oliva y de legumbres que la media del estudio así como por una dieta baja en pescados azules y otros pescados así como de todo tipo de cereales y pastas.

El patrón de Zaragoza es el más parecido al promedio de todo el estudio, aunque las mujeres aragonesas presentaron un mayor consumo de frutas (solo superado por Barcelona), pescado azul y patatas que el conjunto de la muestra, y un menor consumo de verduras, legumbres, cereales y pastas. El consumo de dulces y bebidas alcohólicas fue también inferior a la media de la muestra.

5.2 Calidad de la dieta y factores asociados en mujeres españolas participantes en programas de cribado de cáncer de mama

En la tabla 1 se muestran las características sociodemográficas y hábitos de vida de las participantes ya que estas son las mismas mujeres que en el primer estudio de esta tesis.

La tabla 6 muestra las medianas de ingestas y puntuaciones para cada uno de los componentes del AHEI y las ingestas de los componentes del aMED en las mujeres de nuestro estudio. Una descripción más detallada de la dieta de estas mujeres puede consultarse en las tablas 2, 3 y 4 de la sección 5.1 de esta tesis. Las mujeres del estudio DDM-Spain puntuaron de media 41,1 puntos (IC 40,8-41,3) sobre 80 en el índice AHEI, siendo los ítems con mejor puntuación la ingesta diaria de verduras, de frutas y el porcentaje de energía aportado por las grasas trans. En el caso de la energía aportada de las grasas trans, un 72,8% de las mujeres obtuvo la puntuación máxima para este ítem (10 puntos) mientras que ninguna puntuó 0 puntos ($\geq 4\%$ de energía aportada por estas grasas). Un 44,5% de la muestra no consumían nada de alcohol, lo que en el índice AHEI supone una puntuación de 0 puntos para ese ítem. Un 23,0% de las mujeres tenían una ingesta diaria de alcohol de entre 5-25 g/día, puntuando 1 punto en el ítem de alcohol del aMED (único ítem fijo de este índice que no depende de la propia muestra).

Tabla 6. Distribución de la ingesta diaria (mediana y rango) de los componentes de los índices AHEI ¹ y aMED ² en mujeres españolas participantes en los programas de cribado de cáncer de mama (estudio DDM-Spain; N=3574)				
Índice AHEI				
Ítem	Ingesta mediana (RIQ ³)	Mediana de puntuación AHEI (RIQ)	Criterio para puntuación min. AHEI	Criterio para máx. puntuación AHEI
Verduras incluyendo legumbres ⁴ (raciones /d)	3.45 (2.54-4.39)	7 (5-9)	0	≥5
Frutas (raciones/d)	3.23 (2.28-4.48)	8 (6-10)	0	≥4
Frutos secos y proteínas de soja (raciones /d)	1.00 (0.00-0.13)	0 (0-2)	0	≥1
Fibra cereal (g/d)	0.00 (0.00-50.00)	0 (0-2)	0	≥15
Ratio de carnes blanca/carne roja	1.57 (1.06-2.44)	4 (3-6)	0	≥4
Grasas <i>Trans</i> (% de energía)	0.39 (0.28-0.53)	10 (10-10)	≥4	≤0.5
P:S ⁵	0.55 (0.46-0.66)	5 (4-6)	0	≥1
Alcohol (raciones /d)	0.13 (0.00-0.57)	1 (0-9)	0 or >2.5	0.5-1.5
Total (rango)	-	40 (35-47)	0	80
Índice aMED				
Ítem	Ingesta mediana (IQR)	Criterio para 1 punto		
Verduras ⁴ (raciones /d)	3.18 (2.31-4.09)	Mayor que la ingesta mediana (raciones/d)		
Legumbres (raciones /d)	0.14 (0.14-0.43)	Mayor que la ingesta mediana (raciones/d)		
Frutas (raciones /d)	3.23 (2.28-4.48)	Mayor que la ingesta mediana (raciones/d)		
Frutos secos (g/d)	0.02 (0.00-0.13)	Mayor que la ingesta mediana (raciones/d)		
Granos enteros (raciones /d)	0.14 (0.07-1.00)	Mayor que la ingesta mediana (raciones/d)		
Carnes rojas y embutidos (raciones /d)	0.71 (0.49-0.99)	Menor que la ingesta mediana (raciones/d)		
Pescado (raciones /d)	0.75 (0.55-1.01)	Mayor que la ingesta mediana (raciones/d)		
M:S ⁶	1.77 (1.51-2.09)	Mayor que la proporción mediana		
Alcohol (g/d)	0.85 (0.00-5.68)	5-25 g/d		
¹ Alternate healthy Eating index. ² Alternate Mediterranean Diet index. ³ Rango intercuartílico. ⁴ No incluye patatas. ⁵ Ratio de ácidos grasos poliinsaturados/ saturados. ⁶ Ratio de ácidos grasos monosaturados/saturados.				

En las tablas 7 y 8 se muestran los resultados del análisis multivariante para los factores asociados a una peor calidad de dieta utilizando los indicadores AHEI y aMED. La correlación entre ambos índices fue de 0,470 (p<0,001).

Los principales factores asociados a una peor puntuación en el índice AHEI se describen a continuación. Tener un IMC ≥30 se asoció a una peor calidad de la dieta en el modelo simple, permaneciendo al borde de la significación estadística al ajustar por el resto de co-variables en el modelo final (p=0,064). La edad se correlaciona negativamente con una peor calidad

dietética (p de tendencia < 0,001), siendo las mujeres menores de 50 años las que presentan mayor probabilidad de puntuaciones situadas en los terciles de dietas menos sanas según este índice (OR=1,91; 95% CI 1,56-2,34). En el mismo sentido, las mujeres premenopáusicas muestran peores puntuaciones, aun después de ajustar por edad. Las mujeres con niveles socioeconómicos más modestos presentaron peor calidad de dieta (OR=1,18) al igual que las que padecían diabetes (OR=1,34). Las mujeres fumadoras y las que realizan una menor actividad física también presentan peor calidad dietética (OR 1,40 y 1,32 respectivamente). Por el contrario, las siguientes características se asociaron a una mejor puntuación AHEI: nuliparidad (OR=0,79), mayor nivel de estudios (OR=0,75), reportar mayor actividad física diaria (OR=0,79) y ser exfumadora (OR=0,83). La osteoporosis presentó un menor riesgo de presentar peor calidad de dieta en el primer análisis, aunque la asociación pierde la significación estadística en el análisis multivariante.

Se asoció a peor calidad de la dieta medida con el índice aMED una menor edad (p de tendencia<0,001), un mayor IMC (p de tendencia=0,018), un nivel de estudios menor (p de tendencia=0,008), un nivel socioeconómico menor (p de tendencia=0,023), el ser premenopáusica (OR=1,39; 95% CI: 1,12-1,73), el consumo actual de tabaco (OR=1,44; 95% CI: 1,23-1,70) así como una menor actividad física diaria en el último año (OR=1,30; 95% CI:1,11-1,53). Las mujeres que padecían osteoporosis obtuvieron mejores puntuaciones en el índice aMED (OR=0,79; 95% CI: 0,70-0,96).

Tabla 7. Factores asociados a una peor calidad de la dieta, de acuerdo al índice AHEI¹ en mujeres españolas q participantes en los programas de cribado de cáncer de mama (estudio DDM-Spain).

	N	Calidad de la dieta			Modelo simple ²			Modelo final ³		
		Mejor AHEI %	Media AHEI %	Peor AHEI %	OR ⁴	(IC ⁵ 95%)	p	OR	(IC95%)	p
IMC ⁶										
<25	1021	34%	32%	34%	1.00	-	-	1.00	-	-
25-29.9	1490	36%	33%	31%	1.00	0.86-1.17	0.970	0.99	0.85-1.16	0.915
≥30	1048	30%	34%	36%	1.27	1.08-1.49	0.005	1.18	0.99-1.40	0.064
<i>p-tendencia</i> ⁷							0.004			0.059
Edad										
<50	550	23%	33%	44%	1.71	1.40-2.09	<0.001	1.91	1.56-2.34	<0.001
50-54	981	35%	33%	32%	1.00	-	-	1.00	-	-
55-59	1000	37%	32%	31%	0.90	0.76-1.06	0.209	0.87	0.73-1.03	0.100
≥60	1038	34%	35%	31%	0.92	0.79-1.09	0.348	0.82	0.69-0.98	0.032
<i>p-tendencia</i> ⁷							<0.001			<0.001
Estatus menopáusico										
Premenopausia	427	26%	35%	39%	1.30	1.07-1.58	0.007	1.40	1.13-1.72	0.002
Perimenopausia	337	30%	33%	37%	1.20	0.97-1.48	0.092	1.26	1.00-1.58	0.051
Postmenopausia	2808	35%	33%	32%	1.00	-	-	1.00	-	-
Hijos										
Sí	3251	33%	33%	34%	1.00	-	-	1.00	-	-
No	323	37%	34%	29%	0.74	0.60-0.92	0.007	0.79	0.63-0.99	0.037
Estudios										
≤ Primaria	1208	35%	33%	32%	1.00	-	-	1.00	-	-
Secundaria	1326	30%	34%	36%	0.95	0.82-1.10	0.481	0.96	0.82-1.12	0.564
> Secundaria	1034	35%	33%	32%	0.74	0.63-0.87	<0.001	0.75	0.63-0.89	0.001
<i>p-tendencia</i> ⁷							<0.001			0.001
Nivel socioeconómico										
Bajo/Medio-baja	860	32%	34%	34%	1.21	1.05-1.40	0.010	1.18	1.01-1.37	0.033
Medio	2521	33%	33%	34%	1.00	-	-	1.00	-	-
Medio-Alto/Alto	178	40%	35%	25%	0.75	0.56-0.99	0.044	0.81	0.61-1.08	0.152
							<0.001			0.004
Diabetes										
No	3372	34%	33%	33%	1.00	-	-	1.00	-	-
Sí	196	28%	33%	40%	1.35	1.02-1.77	0.033	1.34	1.01-1.78	0.045
Osteoporosis										
No	3051	33%	33%	34%	1.00	-	-	1.00	-	-
Sí	467	39%	35%	27%	0.81	0.67-0.97	0.024	0.90	0.74-1.09	0.269
Tabaco										
Nunca fumadora	2067	34%	33%	33%	1.00	-	-	1.00	-	-
Fumadora actual	867	28%	32%	40%	1.31	1.12-1.52	<0.001	1.40	1.19-1.64	<0.001
Ex fumadora	640	38%	35%	27%	0.80	0.67-0.94	0.008	0.83	0.70-0.99	0.041
Actividad física										
Baja actividad	849	29%	36%	35%	1.26	1.08-1.46	0.003	1.32	1.12-1.54	0.001
Actividad moderada	1855	33%	34%	34%	1.00	-	-	1.00	-	-
Actividad alta	866	39%	30%	31%	0.79	0.68-0.92	0.002	0.79	0.68-0.92	0.003
<i>p-tendencia</i> ⁷							<0.001			<0.001

¹ Alternate healthy Eating index. ² El modelo multivariante simple fue ajustado por ingesta calórica diaria (Kcal./día) y por centro de cribado como término de efectos aleatorios. ³ El modelo multivariante final está ajustado también por las variables asociadas a la calidad de la dieta en el modelo simple (p<0.100). ⁴ OR: Odds ratio. ⁵ IC: Intervalo de confianza. ⁶ Índice de masa corporal.

⁷ Test de tendencia lineal para las OR cuando la variable explicativa es ordinal.

Tabla 8. Factores asociados a una peor calidad de la dieta, de acuerdo al índice aMED¹ en mujeres españolas q participantes en los programas de cribado de cáncer de mama (estudio DDM-Spain).

	N	Calidad de la dieta			Modelo simple ²			Modelo final ³		
		Mejor aMED 6-9 (%)	Media aMED 4-5 (%)	Peor aMED 0-3 (%)	OR ⁴	(IC ⁵ 95%)	p	OR	(IC95%)	p
IMC ⁶										
<25	1021	18%	44%	38%	1.00	-	-	1.00	-	-
25-29.9	1490	19%	44%	37%	1.01	0.87-1.18	0.856	1.00	0.85-1.17	0.959
≥30	1048	14%	45%	41%	1.22	1.03-1.45	0.020	1.15	0.96-1.37	0.120
<i>p-tendencia</i> ⁷							0.033			0.018
Edad										
<50	550	11%	43%	45%	1.48	1.16-1.88	0.001	1.54	1.25-1.91	<0.001
50-54	981	18%	45%	37%	1.00	-	-	1.00	-	-
55-59	1000	18%	46%	36%	0.91	0.77-1.07	0.249	0.86	0.73-1.03	0.097
≥60	1038	19%	44%	38%	0.89	0.75-1.05	0.163	0.80	0.67-0.96	0.015
<i>p-tendencia</i> ⁷							<0.001			<0.001
Estatus menopáusico										
Premenopausia	427	13%	44%	43%	1.31	1.07-1.61	0.010	1.39	1.12-1.73	0.003
Perimenopausia	337	15%	43%	42%	1.16	0.93-1.45	0.183	1.18	0.93-1.49	0.181
Postmenopausia	2808	18%	45%	37%	1.00	-	-	1.00	-	-
Hijos										
Sí	3251	17%	44%	38%	1.00	-	-	-	-	-
No	323	18%	46%	37%	0.84	0.68-1.05	0.129	-	-	-
Estudios										
≤ Primaria	1208	18%	45%	37%	1.00	-	-	1.00	-	-
Secundaria	1326	16%	44%	40%	0.95	0.82-1.11	0.523	0.87	0.75-1.03	0.100
> Secundaria	1034	18%	44%	38%	0.84	0.71-0.99	0.035	0.77	0.65-0.92	0.004
<i>p-tendencia</i> ⁷							0.037			0.008
Nivel socioeconómico										
Bajo/Media-baja	860	17%	45%	38%	1.11	0.96-1.29	0.155	1.14	0.97-1.33	0.105
Medio	2521	17%	44%	39%	1.00	-	-	1.00	-	-
Medio-alto/Alto	178	23%	42%	35%	0.81	0.61-1.09	0.161	0.87	0.64-1.17	0.344
Diabetes							0.039			0.023
No	3372	17%	44%	38%	1.00	-	-	-	-	-
Si	196	13%	46%	40%	1.08	0.82-1.43	0.569	-	-	-
Osteoporosis										
No	3051	17%	44%	39%	1.00	-	-	1.00	-	-
Si	467	21%	49%	30%	0.75	0.63-0.91	0.003	0.79	0.65-0.96	0.016
Tabaco										
Nunca fumadora	2067	17%	46%	37%				1.00	-	-
Fumadora actual	867	14%	41%	45%	1.36	1.17-1.59	<0.001	1.44	1.23-1.70	<0.001
Ex fumadora	640	22%	44%	34%	0.85	0.71-1.01	0.065	0.88	0.73-1.05	0.154
Actividad física										
Baja actividad	849	16%	41%	43%	1.32	1.13-1.55	0.001	1.30	1.11-1.53	0.002
Actividad moderada	1855	16%	46%	37%	1.00	-	-	1.00	-	-
Actividad alta	866	21%	44%	35%	0.82	0.70-0.97	0.017	0.81	0.70-0.95	0.011
<i>p-tendencia</i> ⁷							>0.001			<0.001

¹ Alternate Mediterranean Diet index. ² El modelo multivariante simple fue ajustado por ingesta calórica diaria (Kcal./día) y por centro de cribado como término de efectos aleatorios. ³ El modelo multivariante final está ajustado también por las variables asociadas a la calidad de la dieta en el modelo simple (p<0.100). ⁴ OR: Odds ratio. ⁵ IC: Intervalo de confianza. ⁶ Índice de masa corporal. ⁷ Test de tendencia lineal para las OR cuando la variable explicativa es ordinal.

5.3 Ingesta calórica, consumo de aceite de oliva y densidad mamográfica en mujeres españolas

En la tabla 1 se muestran las características socio-demográficas y hábitos de vida de todas las participantes del estudio mientras que en la tabla 9 se muestran estos resultados por estatus menopáusico. Las mujeres premenopáusicas presentaron porcentajes superiores de IMC por debajo de 25 ($p<0,001$), mayores porcentajes de estudios por encima de la secundaria ($p<0,001$) y se clasificaban más frecuentemente en niveles socioeconómicos medios-altos o altos ($p<0,001$). La mayoría de las mujeres del estudio nunca habían tomado tratamiento hormonal sustitutivo. Hay mayor porcentaje de mujeres fumadoras y exfumadores entre las premenopáusicas que entre las postmenopáusicas ($p<0,001$). Las postmenopáusicas presentaron mayor prevalencia de osteoporosis y de diabetes ($p<0,001$). Como se puede observar (tabla 10), existen diferencias estadísticamente significativas para la ingesta de casi todos los grupos de alimentos y macronutrientes según el estatus menopáusico.

La distribución de la DM según la escala semicuantitativa de Boyd en las mujeres del estudio fue la siguiente: 4,23% con una densidad de 0%; 20,32% con una densidad 0-9%; 20,63% con una densidad de 10-24%; 31,99% con una densidad de 25-49%; 17,56% con una densidad de 50-74%; 5,27% con una densidad $\geq 75\%$. Como se evidencia en la figura 3, las mujeres postmenopáusicas se clasifican en categorías de menores densidades mamográficas que las pre y perimenopáusicas.

Figura 3. Distribución de 3.548 mujeres en relación a su densidad mamográfica según la escala semicualtitativa de Boyd según estatus menopáusico

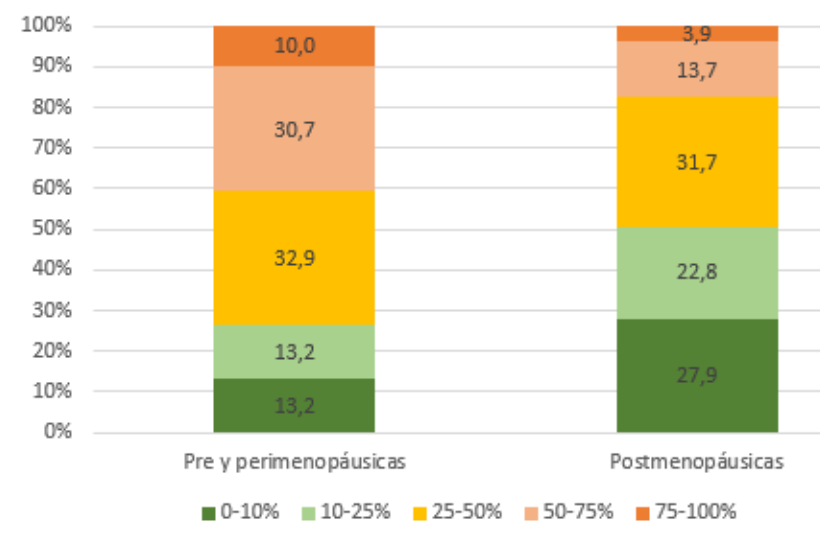


Tabla 9. Distribución de factores no dietéticos entre las participantes en el estudio DDM-Spain según estatus menopáusico.

		Total (n=3548)	Premenopáusicas (n=811)	Postmenopáusicas (n=2737)	P-valor
Edad, Media (DE ¹)		56(5)	50(3)	58(5)	<0.001
IMC ² . N (%)	< 25	1013(28.7)	330(40.8)	683(25.1)	<0.001
	25-29.9	1479(41.9)	273(33.8)	1206(44.3)	
	≥30	1041(29.5)	205(25.4)	836(30.7)	
Estatus menopáusico, N (%)	Premenopáusica	416(11.7)	-	-	-
	Perimenopáusica	395(11.1)	-	-	
	Postmenopáusica	2737(77.1)	-	-	
Educación, N (%)	≤ Primaria	1203(34.0)	133(16.4)	1070(39.2)	<0.001
	Secundaria	1313(37.1)	298(36.8)	1015(37.2)	
	> Secundaria	1026(29.0)	379(46.8)	647(23.7)	
Estatus socioeconómico, N (%)	Bajo	850(24.1)	155(19.2)	695(25.5)	<0.001
	Medio	2507(71.0)	599(74.3)	1908(70.0)	
	Alto	176(5.0)	52(6.5)	124(4.5)	
Nulíparas (N,%)		317(8.9)	82(10.1)	235(8.6)	0.181
Número de nacimientos entre mujeres no nulíparas (media, DE)		2.3(1.0)	2.1(0.9)	2.4(1.0)	<0.001
Tratamiento hormonal sustitutivo, N (%)	Nunca	3042(85.7)	790(97.4)	2252(82.3)	<0.001
	Actual	154(4.3)	19(2.3)	135(4.9)	
	Pasado	301(8.5)	2(0.2)	299(10.9)	
	Raloxifen	51(1.4)	0(0.0)	51(1.9)	
Diabetes, N (%)		195(5.5)	13(1.6)	182(6.7)	<0.001
Osteoporosis, N (%)		463(13.3)	20(2.5)	443(16.5)	<0.001
Actividad física, N (%)	Baja	223(6.3)	84(10.4)	139(5.1)	<0.001
	Moderada	1620(45.8)	434(53.9)	1186(43.5)	
	Alta	1691(47.8)	287(35.7)	1404(51.4)	
Hábito tabáquico, N (%)	Nunca	1735(48.9)	331(40.8)	1404(51.3)	<0.001
	Actual	1648(46.4)	440(54.3)	1208(44.1)	
	Pasado	165(4.7)	40(4.9)	125(4.6)	
Hábito enólico, N (%)	Nunca	2054(57.9)	344(42.4)	1710(62.5)	<0.001
	Actual	857(24.2)	257(31.7)	600(21.9)	
	Pasado	637(18.0)	210(25.9)	427(15.6)	
Densidad mamográfica (N, %)	0-10%	871(24.5)	107(13.2)	764(27.9)	<0.001
	10-25%	732(20.6)	107(13.2)	625(22.8)	
	25-50%	1135(32.0)	267(32.9)	868(31.7)	
	50-75%	623(17.6)	249(30.7)	374(13.7)	
	>75%	187(5.3)	81(10.0)	106(3.9)	

¹Desviación estándar. ²Índice de masa corporal

Tabla 10. Distribución de factores dietéticos entre las participantes en el estudio según estatus menopáusico.

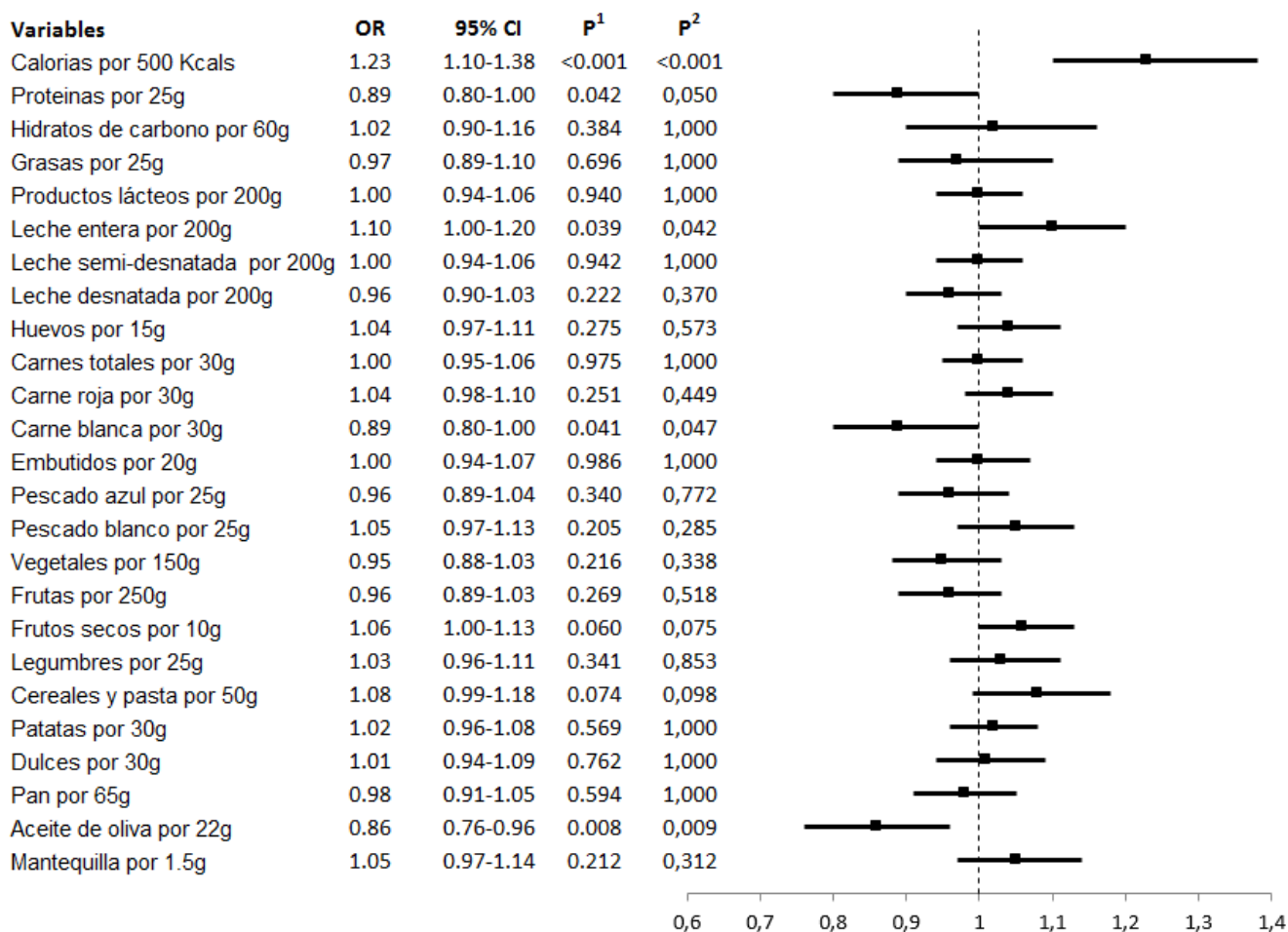
	Total (n=3548)	Premenopáusicas (n=811)	Postmenopáusicas (n=2737)	P-valor
Calorías (Kcal), Media (DE ¹)	2053(480)	2128(485)	2031(476)	<0.001
HC (g) , Media (DE)	226(63)	232(63)	224(63)	0.001
Grasas (g) , Media (DE)	85(24)	88(26)	83(24)	<0.001
Proteínas (g) , Media (DE)	102(24)	105(24)	101(24)	<0.001
Alcohol (g) , Media (DE)	4.6(8.7)	4.5(8.1)	4.6(8.9)	0.777
Lácteos (g) , Media (DE)	492(245)	489(244)	494(246)	0.610
Leche entera (g) , Media (DE)	47(138)	60(152)	44(133)	0.003
Leche semi-desnatada (g) , Media (DE)	130(202)	133(207)	129(201)	0.627
Leche desnatada (g) , Media (DE)	106(188)	108(192)	106(187)	0.820
Huevos (g) , Media (DE)	19(13)	20(11)	18(14)	0.004
Carnes blancas (g) , Media (DE)	34(19)	34(19)	33(19)	0.224
Carnes rojas (g) , Media (DE)	55(36)	64(39)	53(34)	<0.001
Embutidos (g) , Media (DE)	31(20)	35(20)	30(20)	<0.001
Pescado azul (g) , Media (DE)	31(24)	30(23)	31(24)	0.186
Pescado blanco (g) , Media (DE)	36(21)	33(20)	37(22)	<0.001
Verduras (g) , Media (DE)	294(129)	282(122)	298(131)	0.002
Frutas (g) , Media (DE)	431(226)	413(212)	436(230)	0.010
Frutos secos (g) , Media (DE)	7.0(10.3)	6.8(10.2)	7.1(10.3)	0.369
Legumbres (g) , Media (DE)	33(23)	37(24)	32(23)	<0.001
Cereal y pasta (g), Media (DE)	66(40)	69(41)	65(40)	0.004
Patatas (g) , Media (DE)	53(32)	49(30)	54(32)	<0.001
Dulces (g) , Media (DE)	33(31)	42(38)	30(28)	<0.001
Aceites vegetales (g) , Media (DE)	26(14)	25(15)	26(13)	0.073
Aceite oliva (g) , Media (DE)	24(13)	23(15)	24(13)	0.068
Pan (g) , Media (DE)	98(65)	100(64)	97(66)	0.338
Mantequilla (g) , Media (DE)	0.3(1.2)	0.4(1.6)	0.2(1.0)	<0.001

¹Desviación estándar.

Ninguno de los micronutrientes analizados (principalmente vitaminas y minerales) se asoció a la DM. Los resultados de estos análisis se presentan en una tabla complementaria en el anexo 1 de esta tesis. En el figura 4 se presentan los resultados del modelo multivariante para cada nutriente y grupo de alimentos estudiado. Los OR que aparecen en la tabla también se representan gráficamente junto con su IC, representando el aumento de riesgo por cada DE del alimento o nutriente analizado. Se asoció con una mayor DM una mayor ingesta calórica (OR: 1,23; IC: 1,10-1,38). Una ingesta mayor de proteínas (OR:0,89; IC:0,80-1,00) y de carnes blancas (OR:0,89; IC: 0,80-1,00) se asociaron a una menor DM. También se asoció a una mayor DM consumos superiores de de leche entera (OR: 1,10; IC:1,00-1,20). La ingesta de aceite de

oliva (OR:0,86; IC: 0,76-0,96) se asoció a una menor DM. La ingesta de frutos secos y la de cereales y pastas parecen asociarse a una mayor DM aunque sin llegar a la significación estadística.

Figura 4: Factores dietéticos asociados a la densidad mamográfica, en mujeres españolas participantes en los programas de cribado de cáncer de mama (estudio DDM-Spain).



¹Ajustado por ingesta de calorías, proteínas y de alcohol, edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico (nunca, exfumadora, actual), estatus menopáusico, número de hijos y centro de cribado como término de efectos aleatorios. ² P-valores corregidos usando el método de Benjamini.

En la tabla 11 se analizan los alimentos asociados a la DM con una $p < 0,100$ y en la figura 4 por cuartiles de consumo (o terciles si la distribución de la variable lo impide) así como los análisis según estatus menopáusico. La ingesta calórica diaria se asoció a una mayor DM especialmente en las mujeres

en el cuartil superior de consumo (OR: 1,34; IC:1,03-1,74). Como se puede ver en la figura 5 existe una clara dosis respuesta entre calorías y DM. La asociación entre menores DM y mayor consumo de proteínas parece especialmente acusado en las mujeres post-menopáusicas (OR:0,87; IC: 0,76-0,98) aunque la p de heterogeneidad no revele diferencias significativas con respecto a las pre/perimenopáusicas. Lo mismo sucede con el consumo de carnes blancas con OR que parecen revelar asociaciones en sentidos opuestos entre las pre/peri y las postmenopáusicas aunque sin ser significativo el test de interacción. Las mujeres que consumen más de 200 gramos al día de leche entera tienen una DM mayor que las que no consumen este alimento (OR: 1,30; 95% IC: 1,01-1,68) mientras que un consumo más elevado de frutos secos parece asociarse a mayores DM. Finalmente, las mujeres con un consumo de aceite de oliva superior a 48 gramos tenían menores DM (OR: 0,72; 95% IC: 0,56-0,93) sin que parezcan existir diferencias por estatus menopáusico.

Figura 5: Evolución de la Odds Ratio de asociación y entre ingesta calórica diaria y densidad mamográfica por ingesta calórica diaria en las mujeres participantes del estudio DDM-Spain.

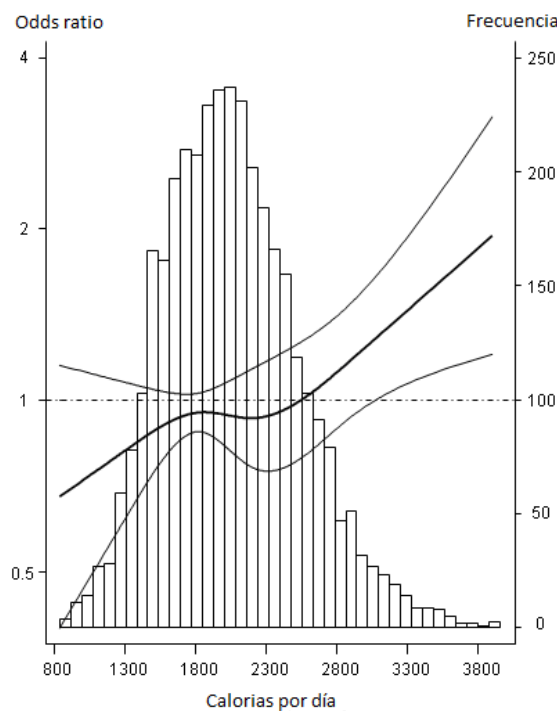


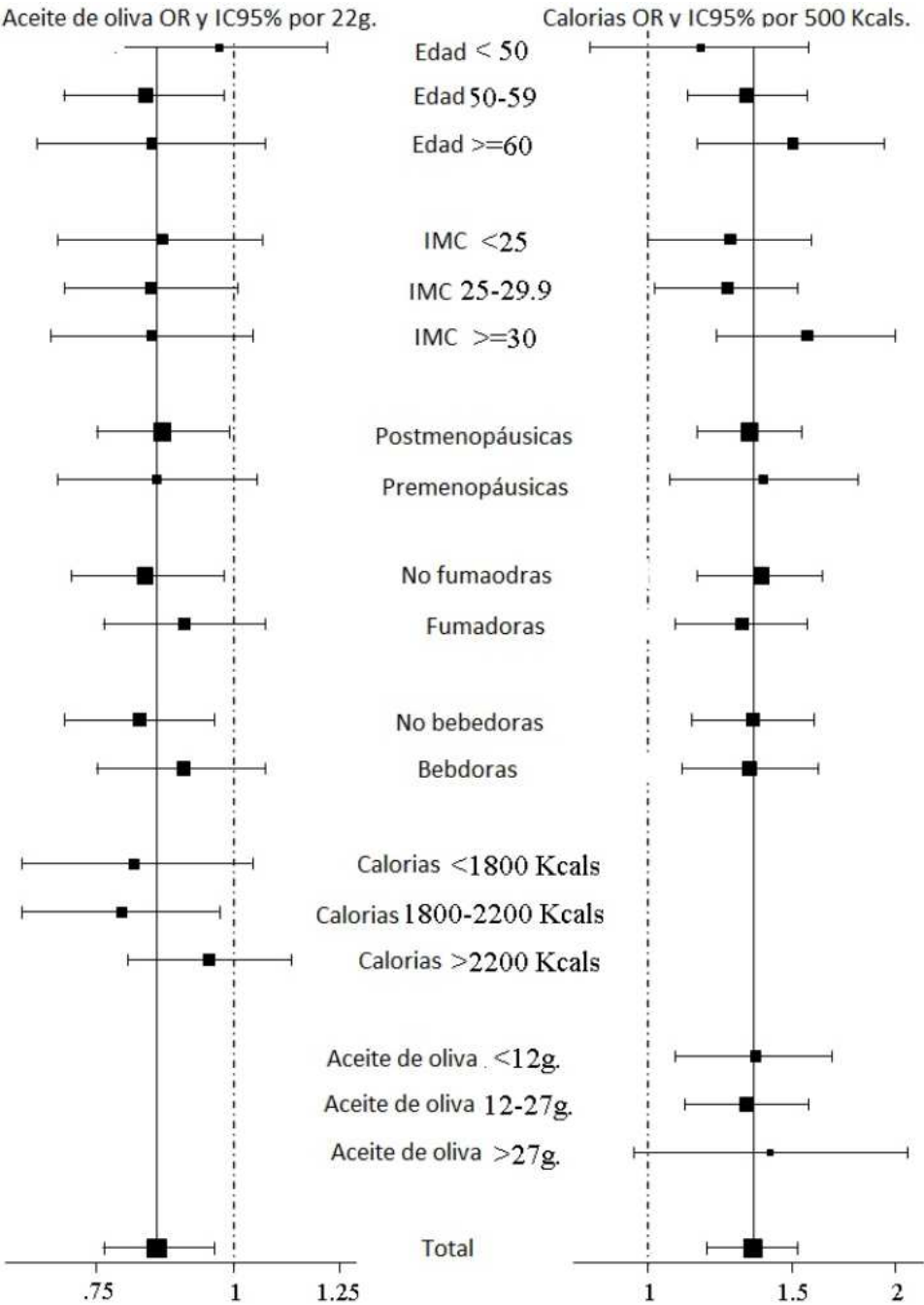
Tabla 11. Asociación entre ingesta diaria de las variables dietéticas y % de densidad mamaria según la clasificación de Boyd, entre 3548 mujeres del estudio DDM-Spain

	Todas las mujeres ¹			Pre- y perimenopáusicas ¹			Postmenopáusicas ¹			<i>P</i> heterogeneidad ⁴
	OR ²	95% IC ³	<i>p</i>	OR ²	95% IC ³	<i>p</i>	OR ²	95% IC ³	<i>p</i>	
Calorías										
<1706 Kcals	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.299
1706-2018 Kcals	1.02	0.85-1.23	0.838	0.77	0.51-1.17	0.229	1.15	0.93-1.41	0.201	
2019-2352 Kcals	1.08	0.89-1.32	0.418	0.92	0.59-1.42	0.703	1.22	0.97-1.52	0.085	
>2352 Kcals	1.34	1.03-1.74	0.027	1.16	0.68-2.00	0.584	1.50	1.11-2.03	0.008	
por 500 Kcals ⁵	1.23	1.10-1.38	<0.001	1.23	0.97-1.54	0.082	1.23	1.08-1.40	0.001	
Proteínas										
<85 g	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.122
85-99 g	0.94	0.78-1.13	0.512	0.85	0.57-1.28	0.445	0.96	0.78-1.18	0.717	
100-116 g	0.80	0.66-0.99	0.039	0.71	0.46-1.12	0.140	0.81	0.64-1.03	0.080	
>116 g	0.79	0.61-1.02	0.075	0.60	0.35-1.03	0.067	0.84	0.63-1.14	0.264	
por 25 g ⁵	0.89	0.80-1.00	0.042	0.93	0.74-1.17	0.534	0.87	0.76-0.98	0.023	
Aceite de oliva										
<12 g	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.467
12-48 g	0.85	0.73-0.98	0.026	0.87	0.65-1.16	0.339	0.86	0.73-1.01	0.062	
>48 g	0.72	0.56-0.93	0.010	0.63	0.40-0.99	0.045	0.76	0.57-1.02	0.069	
por 22 g ⁵	0.86	0.76-0.96	0.008	0.85	0.69-1.05	0.136	0.86	0.76-0.98	0.026	
Leche entera										
0 g	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.609
1-200 g	1.07	0.87-1.31	0.551	1.04	0.69-1.59	0.840	1.06	0.83-1.34	0.647	
>200 g	1.30	1.01-1.68	0.044	1.36	0.85-2.19	0.203	1.21	0.89-1.64	0.217	
por 100 g ⁵	1.10	1.00-1.20	0.039	1.14	0.96-1.36	0.124	1.06	0.96-1.18	0.258	
Cereales y pasta										
<43.8g	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.272
43.8-48.9 g	0.95	0.74-1.22	0.694	1.00	0.60-1.68	0.990	0.93	0.70-1.24	0.623	
49.0-87.0 g	1.00	0.86-1.17	0.951	1.12	0.81-1.56	0.479	0.97	0.82-1.16	0.769	
>87.0 g	1.14	0.96-1.36	0.123	1.17	0.84-1.63	0.346	1.11	0.93-1.34	0.252	
por 40 g ⁵	1.08	0.99-1.18	0.074	1.12	0.95-1.31	0.182	1.05	0.97-1.17	0.195	
Carnes blancas										
<19g	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.278
19-40 g	1.04	0.88-1.21	0.668	1.03	0.74-1.44	0.860	1.06	0.89-1.27	0.491	
40.1-51.4 g	0.89	0.73-1.10	0.293	1.04	0.67-1.61	0.852	0.89	0.70-1.12	0.326	
>51.4 g	0.93	0.76-1.14	0.489	1.19	0.79-1.80	0.402	0.96	0.77-1.20	0.728	
por 20 g ⁵	0.89	0.80-1.00	0.041	1.05	0.85-1.33	0.593	0.90	0.80-1.02	0.108	
Frutos secos										
0 g	1.00	-	-	1.00	-	-	1.00	-	-	0.312
1-2 g	1.06	0.89-1.25	0.521	0.95	0.66-1.37	0.798	1.05	0.87-1.28	0.592	
3-22g	1.03	0.88-1.21	0.718	1.00	0.71-1.41	0.989	1.05	0.88-1.26	0.601	
>23 g	1.13	0.91-1.40	0.258	1.43	0.88-2.30	0.145	1.10	0.86-1.40	0.453	
por 10 g ⁵	1.06	1.00-1.13	0.060	1.14	1.00-1.30	0.046	1.05	0.97-1.17	0.195	

¹Los modelos multivariantes fueron ajustados por ingesta diaria de calorías, proteínas y alcohol así como por índice de masa corporal, hábito tabáquico (nunca/exfumadora/fumadora), estatus menopáusico, paridad y centro de cribado como término de efectos aleatorios.. ²OR: Odds ratio. ³CI: Intervalo de confianza. ⁴Significación estadística para la interacción entre estatus menopáusico y la variable dietética correspondiente. ⁵Tendencia lineal

En la figura 6 se aprecian las OR para la asociación tanto de calorías como de aceite de oliva con la DM por categorías de las variables de ajuste de los modelos finales.

Figura 6: Odds ratio de asociación entre calorías y aceite de oliva y densidad mamográfica según las principales variables de ajuste en las mujeres participantes del estudio DDM-Spain



6. Discusión

6.1 Valoración dietética en mujeres peri y post-menopáusicas

El primer objetivo de este trabajo ha sido describir la dieta de las mujeres participantes en programas de cribado de cáncer de mama. Además, hemos comparado estos resultados con las recomendaciones realizadas por distintas sociedades científicas enfocadas a la nutrición, así como valores de referencia de estudios epidemiológicos que han demostrado beneficios para la salud.

En nuestro estudio observamos un consumo elevado de productos lácteos que coincide con lo publicado en otros estudios en mujeres españolas en los mismos rangos de edad (24)(87), pero mucho mayor si lo comparamos con una submuestras de mujeres europeas estudiadas en el estudio EPIC, utilizando un registro dietético de 24 horas (86). Este mayor consumo en mujeres peri o postmenopáusicas españolas es posiblemente consecuencia de una mayor concienciación de la utilidad potencial de este grupo de alimentos para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica en nuestro país. Si comparamos los datos de nuestro estudio con la dieta de las 22924 mujeres europeas (incluidas 1863 españolas) en el sub-estudio EPIC antes citado, encontramos también un consumo medio de legumbres, frutas, verduras y aceites vegetales muy superior, mientras que las ingestas diarias de de pastas y cereales así como de patatas eran notablemente inferiores (86). Las carnes frescas y los pescados son productos mucho más consumidos por nuestras mujeres, mientras que el consumo de dulces es notablemente inferior, aun siendo elevado de acuerdo a las recomendaciones establecidas.

Las bajas ingestas de vitamina D son una constante en todos los centros estudiados. La ingesta media de vitamina D de nuestras mujeres es de 2,1 µg por día lo que supone tan solo un 39% de la ingesta diaria recomendada. Además el centro con mejores resultados fue Mallorca, con una ingesta de tan solo 50% de la ingesta diaria recomendada mientras que Pamplona solo llegó a un 27% a pesar de que las participantes de nuestro estudio tenían ingestas

elevadas de productos lácteos (una de las principales fuentes de vitamina D de la dieta) en comparación con otros estudios similares (86). Este déficit puede acarrear problemas en la regulación de la homeostasis mineral del organismo, comprometiendo, especialmente en las edades de las mujeres de nuestro estudio, la integridad del sistema músculo esquelético y aumentando el riesgo de osteoporosis. Todos los estudios nacionales e internacionales revisados coinciden con nuestros resultados puesto que en todos ellos se encuentran ingestas inferiores a las recomendadas (24)(88)(89). La síntesis endógena de vitamina D a través de la exposición solar es un factor que puede paliar este déficit, aunque un estudio reciente revela que la medición en plasma de niveles de 25(OH)D era insuficiente en el 61% de una muestra de estudiantes canarios sanos (90). Otro estudio en españolas de edades avanzadas también encontró niveles séricos de 25(OH)D por debajo de lo recomendado en más de un 95% de las mujeres, aunque estos niveles mejoraban en los meses de verano (91).

A pesar de que encontramos unos valores de ingesta de vitamina E medios de 14 mg por día, muy cercanos a los 15 mg diarios recomendados, algún centro como Burgos presenta valores de 11 mg al día suponiendo tan sólo el 74% de la ingesta diaria recomendada. Precisamente es Burgos el centro con la menor ingesta diaria de frutos secos, una de las fuentes más importantes de este micronutriente. Las propiedades antioxidantes de la vitamina E se han postulado como un factor clave en un envejecimiento saludable (92), especialmente importante en mujeres en edades peri y postmenopáusicas.

Un 75% de las mujeres de nuestro estudio toman más de 5 raciones de verdura y fruta al día, cumpliendo así las recomendaciones que han demostrado disminuir el riesgo de cáncer del European Code Against Cancer (93). Este consumo es el esperable en un país mediterráneo como España, aunque algunos centros tales como A Coruña y Burgos están claramente por debajo de la media del estudio en ingesta de verduras, mientras que Barcelona tiene una ingesta media de 309 g al día de frutas frente a los 430 gr de toda la muestra.

En nuestro estudio se muestra una variabilidad importante en cuanto a la

dieta dependiendo del centro de estudio. Así, las ciudades costeras del mediterráneo mantienen consumos más elevados de alimentos típicos de la dieta mediterránea, especialmente en Mallorca y Valencia. Destaca también un patrón nororiental (Burgos y A Coruña) con ingestas inferiores de verduras, frutas, frutos secos y productos ricos en HC mientras que Zaragoza y Pamplona tienen una dieta intermedia entre ambas, con consumos similares a los del el promedio del estudio para la mayoría de los principales grupos de alimentos.

6.2 Calidad de la dieta y perfiles de riesgo

Para valorar la calidad de la dieta en nuestro estudio, hemos optado por utilizar dos índices cuantitativos distintos, uno que valora la calidad de la dieta con valores de referencia fijos, el AHEI, y otro que la valora dependiendo del promedio del propio estudio en cuanto a ingestas de alimentos concretos. Esto nos ha permitido encontrar asociaciones entre mejores y peores calidades de la dieta y distintas variables socio-demográficas, patologías crónicas y estilos de vida. A pesar de que la correlación entre ambos es menor de los que cabría esperar en dos índices que valoran la calidad de la dieta ($r=0,470$) resulta significativo que la mayoría de las asociaciones encontradas, así como las direcciones de las mismas coincidan. El tabaquismo activo (32)(33)(35)(39)(40) y una baja actividad física (32)(35)(39)(94) ya habían sido descritos como hábitos de vida poco saludable asociados con peores calidades de la dieta, al igual que en nuestro estudio. Además, una mejor calidad de la dieta en mujeres exfumadoras en comparación con las nunca fumadoras solo se había comunicado antes en un estudio realizado en mujeres obesas postmenopáusicas (40). Estos resultados no solo sugieren patrones de comportamiento en los que se suman varios factores poco saludables, sino que el abandono de los mismos también pudiera estar relacionado.

En nuestro estudio analizábamos la asociación de dos patologías crónicas y la calidad de la dieta. Nuestra hipótesis era que estas mujeres, al ser diagnosticadas de una patología influida directamente por los hábitos

dietéticos, adoptarían patrones de dieta más saludables. Esta hipótesis se vio confirmada por la asociación encontrada entre el padecimiento de osteoporosis y mejor calidad de la dieta, resultado nunca antes publicado hasta la fecha. Sin embargo las mujeres que sufrían de diabetes mellitus tuvieron peores puntuaciones tanto de AHEI como de aMED que las mujeres sin esta enfermedad, tal y como describe otro estudio prospectivo realizado en más de 80.000 enfermeras (36), sugiriendo estos resultados que los hábitos dietéticos poco saludables podrían haber contribuido al desarrollo de la enfermedad, y que estas mujeres no logran seguir las recomendaciones dietéticas tras el diagnóstico. El diseño de nuestro estudio sin embargo no permite saber la dirección temporal de la asociación, al igual que con la obesidad, factor de riesgo que también se asoció en nuestras mujeres a peores índices de calidad de la dieta.

En cuanto a las variables socio-demográficas, nuestros resultados y algunos estudios publicados (32)(34) confirman una asociación entre mayor edad y mejor calidad de la dieta, pudiendo interpretarse estos hallazgos como un empeoramiento cultural de la dieta en las generaciones más recientes, aunque, alternativamente, podrían reflejar una mayor preocupación por la salud y los estilos de vida saludables en las mujeres de mayor edad, mucho más conscientes de los problemas de salud asociados a la dieta y el envejecimiento (24). Un alto nivel socio-económico y un nivel de estudios más elevados se asociaron también con mejor puntuación utilizando ambos índices.

Estos resultados nos permiten definir un perfil de riesgo para mujeres con una peor calidad de la dieta. De acuerdo a nuestro estudio, las mujeres en rangos de edad más jóvenes (menores de 50 años), con bajos niveles socioeconómicos y menores estudios tienen una dieta menos saludable. Además, estas mujeres frecuentemente muestran también otros hábitos de vida poco saludables, tales como el tabaquismo o el sedentarismo y tienen mayor prevalencia de obesidad.

6.3 La dieta y su asociación con la densidad mamográfica

El último objetivo de nuestro estudio fue valorar posibles asociaciones entre ingestas de energía, micronutrientes, macronutrientes así como grupos de alimentos y diferencias en la densidad mamográfica de las mujeres del DDM-Spain.

Una dieta hipercalórica parece tener relación con un aumento del riesgo de cáncer de mama a través de la alteración de producción de hormonas ováricas, cambios en la disponibilidad del insulín growth factor-1, un aumento de la proliferación celular y una reducción de la apoptosis celular según diversos estudios de investigación sobre tejidos y animales (95)(96)(97). En nuestro estudio, una alta ingesta calórica se asoció con mayor DM, sugiriendo que esta relación podría ser un paso intermedio entre dietas altas en calorías y el cáncer de mama. Los estudios científicos publicados relacionando calorías y DM son escasos y con resultados en ocasiones contradictorios: de los 5 estudios publicados que valoraron la ingesta calórica, sólo uno encontró una asociación positiva con la densidad mamográfica (98), tal y como se evidencia en nuestros resultados, mientras que el resto no encontró ningún efecto (99)(100)(101)(102).

Los micronutrientes mejor estudiados con respecto a la densidad mamográfica han sido la vitamina D y el calcio, debido a que algunos estudios relacionan su ingesta con un efecto protector frente al cáncer de mama (103)(104)(105). Se cree que la vitamina D puede alterar la densidad de la mama por medio de mecanismos antiproliferativos y de regulación de la apoptosis (106)(107), mientras que el mecanismo por el cual el calcio puede afectar a la densidad mamográfica es aún desconocido. Los estudios realizados hasta la fecha relacionando estos dos micronutrientes y la densidad mamográfica arrojaban resultados contradictorios (99)(100)(101)(102)(108)(109). En el caso de nuestro estudio, ni el calcio (OR: 0,97; IC95%: 0,90-1,05) ni la vitamina D (OR: 1,01; IC95%: 0,95-1,07) mostraron asociación con la DM.

Los productos lácteos, ricos en vitamina D, también se han postulado

como un factor asociado a menor DM en estudios en premenopáusicas (102)(110). En nuestro análisis, sólo hemos encontrado una asociación positiva entre mayor leche entera y mayor DM no explicable por el mayor contenido en grasas de esta, ya que las grasas totales no se asociaron con la densidad de la mama. En el único artículo que relacionaba de forma específica la leche entera con la DM no se hallaba ninguna asociación, aunque en este mismo artículo si se evidenciaba una asociación inversa entre el consumo de lácteos, en general, y la DM (102).

En cuanto a los alimentos que constituyen la dieta, los resultados de nuestro estudio sugieren que una mayor ingesta diaria de aceites vegetales, y más concretamente de aceite de oliva, se asocia con una menor DM. Este hallazgo coincide con los resultados del único estudio publicado que también valoraba este alimento en mujeres pre y postmenopáusicas italianas (99). Además, uno de los pilares fundamentales de la dieta mediterránea es el aceite de oliva, por lo que nuestros hallazgos son concordantes con la asociación negativa encontrada entre la dieta mediterránea y la densidad mamográfica en varios estudios (111)(112).

También se encontraron dos resultados no esperados: una alta ingesta de proteínas y una alta ingesta de carnes blancas se asociaron con menor DM. Esta es la primera vez que se publican estos resultados, ya que los pocos estudios que analizan las proteínas y las carnes blancas no encuentran efecto alguno (99)(102), o encuentran una relación positiva (113). Además, los autores que han analizado el rol de las proteínas y el cáncer de mama sugieren que las dietas hiper-proteicas aumentan el riesgo de desarrollar esta patología (114). Tras la aparición de nuestro artículo, recientemente un nuevo estudio prospectivo en 88.803 mujeres ha encontrado una nueva asociación entre una mayor ingesta de carnes blancas (pollo y pavo) y un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas (115) tal y como sugieren los hallazgos de esta tesis. Los mecanismos que explicarían esta relación aún son desconocidos, aunque se debate si la alta concentración de grasas poliinsaturadas de las carnes blancas podrían ser la clave.

6.4 Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta las siguientes limitaciones:

- Limitaciones inherentes a los estudios transversales, como la incapacidad de establecer asociaciones causales con una secuencia temporal clara entre los distintos factores estudiados y su relación con la DM aunque el hecho de que el CFA se base en ingestas en el último año podría minimizar este inconveniente.
- Los CFA son autorreportados. Se ha descrito que algunas mujeres pueden sobreestimar el nivel de consumo de alimentos considerados socialmente saludables y subestimar el de aquellos socialmente menos aceptables (116), no obstante la consistencia de las ingesta por centros indicaría un efecto menor en este sentido si es que lo hubiera. Además, cuando se comparó el CFA con cuatro registros semanales de dieta, la media de los coeficientes de correlación para la validez y reproducibilidad a un año para las ingestas de nutrientes fueron 0,47 y 0,40, respectivamente; por otra parte, una versión similar adaptada para población de edad más avanzada demostró también una buena validez bioquímica para carotenoides y vitamina C (76).
- La representatividad de la muestra con respecto a la población española. La muestra está limitada a 7 centros de cribado en tan solo 7 Comunidades Autónomas españolas, y no podemos garantizar que la población a estudio sea representativa de las mujeres españolas en esos rangos de edad. Además no disponemos de datos de las mujeres que rechazaron participar en el estudio y por lo tanto desconocemos si tienen alguna característica particular que pudiera afectar a los resultados. Sin embargo, al comparar los datos de nuestras mujeres con los datos de la Encuesta Nacional de Salud para mujeres de esas edades en términos de prevalencia de consumo de alcohol (52% vs 53%), prevalencia de no fumadoras (57% vs 56%), prevalencia de actividad física intensa (12% vs 14%) y uso de terapia hormonal

sustitutiva (2.5% vs 3.0) encontramos datos muy similares. La prevalencia de obesidad era mayor en la ENS (29.5% vs 24.9%) aunque en la ENS es autorreportada mientras que en nuestro estudio es una variable medida (117).

- Variabilidad inter-centro. El hecho de que fueran distintos encuestadores los que recogieran los datos en cada uno de los centros de cribado puede introducir una variabilidad inter-centro que pudiera sesgar los datos. Sin embargo, en todos los análisis multivariantes se ha introducido el centro de cribado como término de efecto aleatorio para paliar esta posible limitación.

7. Conclusiones

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral son:

1. Las mujeres españolas que acuden a los programas de cribado de cáncer de mama en las poblaciones estudiadas tienen unos hábitos alimenticios saludables en cuanto a ingesta de productos lácteos, legumbres o frutas.
2. La ingesta de vegetales, frutos secos y alimentos ricos en HC debería componer una parte más importante en su alimentación, mientras que se debería moderar el aporte proteico (especialmente en carnes y embutidos) y el consumo de dulces.
3. En esta población, se observa un bajo consumo de vitaminas E y D, muy por debajo de las recomendaciones vigentes espacialmente evidente en el caso de la vitamina D.
4. Nuestros resultados confirman la variabilidad geográfica en la dieta de las mujeres en estos rangos de edad ya que se observa una mayor ingesta de pescado, verdura y fruta en los centros situados en la costa mediterránea, mientras que las mujeres pertenecientes a los centros de cribado más continentales presentan ingestas inferiores de verduras, frutas, frutos secos y productos ricos en HC
5. La calidad de la dieta (medida mediante los índices AHEI y aMED) de las mujeres de nuestro estudio varía en función de las características sociodemográficas. Las mujeres de mayor edad y postmenopáusicas mostraron mayor adherencia a las recomendaciones incluidas en el AHEI y el aMED, mientras que las mujeres más jóvenes obtuvieron peores puntuaciones con ambos índices.
6. Características que reflejan hábitos de vida poco saludables, como la obesidad, la falta de ejercicio físico y el hábito tabáquico se asocian a una peor calidad de la dieta medida con ambos índices

7. El nivel socioeconómico y cultural también influye en la adopción de dietas más saludables, como demuestra la peor puntuación obtenida con estos índices por las mujeres que refirieron un menor nivel de estudios y menor nivel socio-económico
8. A diferencia de otros estudios, no hemos encontrado ninguna asociación entre ingesta estimada de vitamina D o calcio y densidad mamográfica.
9. Dietas más altas en calorías se han asociado con mayor densidad mamográfica. Por el contrario, el consumo de aceite de oliva, proteínas y carnes blancas se asocian en nuestro estudio con una menor densidad mamográfica.

8. Contribución de esta tesis a la salud pública

Este trabajo proporciona información sobre dieta, calidad de dieta, y relación entre dieta y DM en la mayor muestra de mujeres españolas peri y posmenopáusicas estudiada hasta el momento.

Los resultados publicados en los dos primeros artículos han permitido detectar algunas carencias dietéticas importantes, encontrar un patrón geográfico en el que enmarcar estas carencias, y perfilar un patrón epidemiológico de las mujeres con peor calidad de la dieta.

Esta información puede ayudar a planificar campañas de promoción de la salud para incrementar el consumo de verduras, frutos secos y alimentos ricos en hidratos de carbono y disminuir el de carnes rojas, embutidos y dulces, especialmente en las áreas más alejadas de la costa mediterránea. Estas campañas de promoción de la salud deberían focalizarse en las mujeres más jóvenes pre o peri-menopáusicas con menor nivel socio-económico y de estudios, combinando los consejos dietéticos con campañas integrales para la cesación del hábito tabáquico y promoción del ejercicio físico, ya que son estilos de vida interrelacionados. Estos esfuerzos podrían corregir los aportes deficientes de vitamina D, vitamina E e hidratos de carbono en estas mujeres y a su vez mejorar la alta prevalencia de obesidad y sobrepeso detectada.

Además, los resultados del tercer estudio publicado contribuyen al conocimiento sobre la influencia de la dieta en la densidad mamográfica, un importante marcador de riesgo para desarrollar cáncer de mama. La asociación del aceite de oliva con una menor DM y el incremento de densidad asociado a alto consumo de calorías son resultados novedosos. La posibilidad de que su efecto sobre la densidad mamográfica sea un paso intermedio entre la dieta y el riesgo de desarrollar cáncer de mama nos permite insistir en las siguientes recomendaciones: 1) evitar un alto consumo calórico, 2) fomentar la dieta mediterránea y concretamente el consumo de aceite de oliva en las mujeres peri y postmenopáusicas, añadiendo un beneficio frente al cáncer de mama a sus efectos protectores sobre el sistema cardiovascular.

9. Bibliografía

1. Willett WC. Diet and health: what should we eat? *Science*. 1994 Apr 22;264(5158):532–7.
2. Ribarič, Samo. Diet and Aging. *Oxid Med Cell Longev*. 2012 Aug 13 [cited 2013 Oct 23];2012. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/oximed/2012/741468/abs/>
3. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S, et al. Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc*. 2006 Sep;16(5):177–84.
4. Wenger NK. Diet and exercise for perimenopausal women lifestyle interventions can decrease cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):586–7.
5. Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1996;866:1–107.
6. Honig S. Treatment strategies for patients with low bone mass: the younger postmenopausal female. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66(3):240–3.
7. Macdonald HM, New SA, Golden MHN, Campbell MK, Reid DM. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jan;79(1):155–65.
8. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, Sharp SJ, Ong KK, Khaw K-T, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1012–9.
9. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):790–7.
10. Cui Y, Deming-Halverson SL, Shrubsole MJ, Beeghly-Fadiel A, Fair AM, Sanderson M, et al. Associations of Hormone-Related Factors With Breast Cancer Risk According to Hormone Receptor Status Among White and African American Women. *Clin Breast Cancer*. 2014 Jun 2;
11. Surakasula A, Nagarjunapu GC, Raghavaiah KV. A comparative study of pre- and post-menopausal breast cancer: Risk factors, presentation, characteristics and management. *J Res Pharm Pract*. 2014 Jan;3(1):12–8.
12. Emori MM, Drapkin R. The hormonal composition of follicular fluid and its implications for ovarian cancer pathogenesis. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2014 Jul 6;12(1):60.
13. Neill AS, Ibiebele TI, Lahmann PH, Hughes MC, Nagle CM, Webb PM, et al. Dietary phyto-oestrogens and the risk of ovarian and endometrial cancers: findings from two Australian case-control studies. *Br J Nutr*. 2014 Apr 28;111(8):1430–40.
14. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Jan;14(1):98–107.
15. Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol*. 2008;630:148–65.
16. Yang HP, Anderson WF, Rosenberg PS, Trabert B, Gierach GL, Wentzensen N, et al. Ovarian cancer incidence trends in relation to changing patterns of menopausal hormone therapy use in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jun 10;31(17):2146–51.

17. Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, Henderson K, Largent J, Neuhausen SL, et al. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use: the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res BCR*. 2010;12(1):R4.
18. WCRF/AICR. *Cancers. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. 2007.
19. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7(2):149–56.
20. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2012 Jun;47(3):204–12.
21. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm Res*. 2008 Sep;25(9):2097–116.
22. Sociedad Española de Nutrición Comunitaria. *Guía de alimentación saludable*. 2004.
23. Ingestas dietéticas de referencia (IDR) para la población española [Internet]. [cited 2013 Oct 1]. Available from: <http://www.bebesymas.com/lecturas-recomendadas/ingestas-dieteticas-de-referencia-idr-para-la-poblacion-espanola>
24. Ubeda N, Basagoiti M, Alonso-Aperte E, Varela-Moreiras G. [Dietary food habits, nutritional status and lifestyle in menopausal women in Spain]. *Nutr Hosp*. 2007 Jun;22(3):313–21.
25. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Serra J, Castell C, Cabezas C, et al. Compliance with dietary guidelines in the Catalan population: basis for a nutrition policy at the regional level (the PAAS strategy). *Public Health Nutr*. 2007 Nov;10(11A):1406–14.
26. Hoffmann K, Zyriax B-C, Boeing H, Windler E. A dietary pattern derived to explain biomarker variation is strongly associated with the risk of coronary artery disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Sep;80(3):633–40.
27. Waijers PMCM, Feskens EJM, Ocké MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr*. 2007 Feb;97(2):219–31.
28. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, et al. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr*. 2002 Dec;76(6):1261–71.
29. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2599–608.
30. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):163–73.
31. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr*. 2006 Feb;136(2):466–72.
32. Fargnoli JL, Fung TT, Olenczuk DM, Chamberland JP, Hu FB, Mantzoros CS. Adherence to healthy eating patterns is associated with higher circulating total and high-molecular-weight adiponectin and lower resistin concentrations in women from the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2008 Nov;88(5):1213–24.

33. Wolongevicz DM, Zhu L, Pencina MJ, Kimokoti RW, Newby PK, D'Agostino RB, et al. Diet quality and obesity in women: the Framingham Nutrition Studies. *Br J Nutr.* 2010 Apr;103(8):1223–9.
34. Jovanović GK, Zezelj SP, Malatestinić D, Sutić IM, Stefanac VN, Dorčić F. Diet quality of middle age and older women from Primorsko-Goranska County evaluated by healthy eating index and association with body mass index. *Coll Antropol.* 2010 Apr;34 Suppl 2:155–60.
35. Muñoz M-A, Fito M, Marrugat J, Covas M-I, Schröder H, REGICOR and HERMES investigators. Adherence to the Mediterranean diet is associated with better mental and physical health. *Br J Nutr.* 2009 Jun;101(12):1821–7.
36. Fung TT, McCullough M, van Dam RM, Hu FB. A prospective study of overall diet quality and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2007 Jul;30(7):1753–7.
37. Darmon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1107–17.
38. Beydoun MA, Wang Y. Do nutrition knowledge and beliefs modify the association of socioeconomic factors and diet quality among US adults? *Prev Med.* 2008 Feb;46(2):145–53.
39. Wengreen HJ, Neilson C, Munger R, Corcoran C. Diet Quality Is Associated with Better Cognitive Test Performance among Aging Men and Women. *J Nutr.* 2009 Oct 1;jn.109.106427.
40. Boynton A, Neuhouser ML, Sorensen B, McTiernan A, Ulrich CM. Predictors of diet quality among overweight and obese postmenopausal women. *J Am Diet Assoc.* 2008 Jan;108(1):125–30.
41. International Agency for Research on Cancer (WHO). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Internet]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
42. Kratzke C, Amatya A, Vilchis H. Breast Cancer Prevention Knowledge, Beliefs, and Information Sources Between Non-Hispanic and Hispanic College Women for Risk Reduction Focus. *J Community Health.* 2014 Jul 3;
43. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Nov 18;101(22):1584–91.
44. Área de Epidemiología ambiental y cáncer. Centro nacional de epidemiología ISCIII. Mortalidad por cancer y otras causas en españa año 2012 [Internet]. Available from: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2012.pdf>
45. Dewis R, Gribbin J. Breast Cancer: Diagnosis and Treatment: An Assessment of Need [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2009 [cited 2014 Jun 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61907/>
46. Asuncion N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederma M, et al. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 May;21 Suppl 3:iii43–51.
47. Brisson J, Diorio C, Mâsse B. Wolfe's parenchymal pattern and percentage of the breast with mammographic densities: redundant or complementary classifications? *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2003 Aug;12(8):728–32.

48. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005 Oct;6(10):798–808.
49. Harvey JA, Bovbjerg VE. Quantitative assessment of mammographic breast density: relationship with breast cancer risk. *Radiology.* 2004 Jan;230(1):29–41.
50. Chen Z, Wu AH, Gauderman WJ, Bernstein L, Ma H, Pike MC, et al. Does mammographic density reflect ethnic differences in breast cancer incidence rates? *Am J Epidemiol.* 2004 Jan 15;159(2):140–7.
51. Torres-Mejía G, De Stavola B, Allen DS, Pérez-Gavilán JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2005 May;14(5):1052–9.
52. Ursin G, Ma H, Wu AH, Bernstein L, Salane M, Parisky YR, et al. Mammographic density and breast cancer in three ethnic groups. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2003 Apr;12(4):332–8.
53. Vacek PM, Geller BM. A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2004 May;13(5):715–22.
54. Mitchell G, Antoniou AC, Warren R, Peock S, Brown J, Davies R, et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res.* 2006 Feb 1;66(3):1866–72.
55. Gapstur SM, López P, Colangelo LA, Wolfman J, Van Horn L, Hendrick RE. Associations of breast cancer risk factors with breast density in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2003 Oct;12(10):1074–80.
56. Heng D, Gao F, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Martin L, et al. Risk factors for breast cancer associated with mammographic features in Singaporean chinese women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2004 Nov;13(11 Pt 1):1751–8.
57. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas.* 2004 Sep 24;49(1):67–78.
58. Cuzick J, Warwick J, Pinney E, Warren RML, Duffy SW. Tamoxifen and breast density in women at increased risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Apr 21;96(8):621–8.
59. Greendale GA, Palla SL, Ursin G, Laughlin GA, Crandall C, Pike MC, et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol.* 2005 Nov 1;162(9):826–34.
60. Tamimi RM, Hankinson SE, Colditz GA, Byrne C. Endogenous sex hormone levels and mammographic density among postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14(11):2641–7.
61. Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J, Tice JA, Ziv E, Cummings SR. Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 2;97(5):368–74.
62. Ziv E, Tice J, Smith-Bindman R, Shepherd J, Cummings S, Kerlikowske K. Mammographic density and estrogen receptor status of breast cancer. *Cancer Epidemiol*

Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2004 Dec;13(12):2090–5.

63. Byrne C, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Pollak M, Hankinson SE. Plasma insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein 3, and mammographic density. *Cancer Res*. 2000 Jul 15;60(14):3744–8.
64. Guo YP, Martin LJ, Hanna W, Banerjee D, Miller N, Fishell E, et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2001 Mar;10(3):243–8.
65. Li T, Sun L, Miller N, Nicklee T, Woo J, Hulse-Smith L, et al. The Association of Measured Breast Tissue Characteristics with Mammographic Density and Other Risk Factors for Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Jan 2;14(2):343–9.
66. Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer*. 1976 May;37(5):2486–92.
67. Wolfe JN. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 1976 Jun;126(6):1130–7.
68. Benichou J, Byrne C, Capece LA, Carroll LE, Hurt-Mullen K, Pee DY, et al. Secular stability and reliability of measurements of the percentage of dense tissue on mammograms. *Cancer Detect Prev*. 2003;27(4):266–74.
69. Ciatto S, Houssami N, Apruzzese A, Bassetti E, Brancato B, Carozzi F, et al. Categorizing breast mammographic density: intra- and interobserver reproducibility of BI-RADS density categories. *Breast Edinb Scotl*. 2005 Aug;14(4):269–75.
70. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med*. 2005 Mar;9(1):208–21.
71. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38):6379–91.
72. Lindgren J, Dorgan J, Savage-Williams J, Coffman D, Hartman T. Diet across the Lifespan and the Association with Breast Density in Adulthood. *Int J Breast Cancer*. 2013 Feb 2;2013:e808317.
73. Norman A, Bellocco R, Bergström A, Wolk A. Validity and reproducibility of self-reported total physical activity--differences by relative weight. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2001 May;25(5):682–8.
74. Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, Rosner B, Bain C, Witschi J, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol*. 1985 Jul;122(1):51–65.
75. Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. *Nutrición y Salud Pública Métodos, bases científicas y aplicaciones*. 2a edition. Barcelona: Mason-Elsevier; 2006. p. 199–210.
76. Vioque J, Weinbrenner T, Asensio L, Castelló A, Young IS, Fletcher A. Plasma concentrations of carotenoids and vitamin C are better correlated with dietary intake in normal weight than overweight and obese elderly subjects. *Br J Nutr*. 2007 May;97(5):977–86.
77. U.S. Department of Agriculture ARS, USDA Nutrient Data Laboratory. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 21. 2008.

78. Centre d'Ensenyament de Nutrició Humana i Dietètica. Tablas de composición de alimentos por medidas caseras de consumo habitual en España. 2008.
79. Griguol Chulich¹ VI, León-Camacho M, Vicario Romero IM. Contenido En Acidos Grasos Trans de las Margarinas: Evolución en las Últimas Décadas y Tendencias Actuales. Arch Latinoam Nutr. 2005 Dec;55(4):367–74.
80. Vicario IM, Griguol V, León-Camacho M. Multivariate characterization of the fatty acid profile of spanish cookies and bakery products. J Agric Food Chem. 2003 Jan 1;51(1):134–9.
81. Olivares AB, Bernal MJ, Ros G, Martínez C, Periago MJ. [Quality of data on folic acid content in vegetables included in several Spanish Food Composition Tables and new data on their folate content]. Nutr Hosp. 2006 Feb;21(1):97–108.
82. Moreiras O, Carbajar A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 13th ed. Piramide;
83. Bartrina JA, Majem LS. Objetivos nutricionales para la población española: consenso de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria 2011. Rev Esp Nutr Comunitaria Span J Community Nutr. 2011;17(4):178–99.
84. Garrido-Esteba M, Ruiz-Perales F, Miranda J, Ascunce N, González-Román I, Sánchez-Contador C, et al. Evaluation of mammographic density patterns: reproducibility and concordance among scales. BMC Cancer. 2010 Sep 13;10(1):485.
85. Harrell FE. Regression modeling strategies with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. General aspects of fitting regression models Relaxing linearity assumption for continuous predictors. Springer; 2001. p. 16–26.
86. Slimani N, Fahey M, Welch AA, Wirfält E, Stripp C, Bergström E, et al. Diversity of dietary patterns observed in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) project. Public Health Nutr. 2002 Dec;5(6B):1311–28.
87. Schoppen S, Carbajal A, Pérez-Granados AM^a, Vivas F, Vaquero MP. Food, energy and macronutrient intake of postmenopausal women from a menopause program. Nutr Hosp. 2005 Apr;20(2):101–9.
88. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. J Nutr. 2005 Feb;135(2):310–6.
89. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Jover L, Raidó B, Ngo J, et al. Trends in energy and nutrient intake and risk of inadequate intakes in Catalonia, Spain (1992-2003). Public Health Nutr. 2007 Nov;10(11A):1354–67.
90. Padilla EG, López AS, Rodríguez EG, Santana SG, Pescador AM, Marco M del VG, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr. 2011;58(6):267–73.
91. Sangrador MR. Contribución de la dieta y la exposición solar al estatus nutricional de vitamina D en españolas de edad avanzada; Estudio de los Cinco Países (Proyecto OPTIFORD). Nutr Hosp Organo Of Soc Esp Nutr Parenter Enter. 2008;23(6):567–76.
92. Herrera E, Barbas C. Vitamin E: action, metabolism and perspectives. J Physiol Biochem. 2001 Mar;57(2):43–56.
93. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2003 Jul;14(7):973–1005.

94. Schröder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional mediterranean diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr.* 2004 Dec;134(12):3355–61.
95. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2001 Mar;2(3):133–40.
96. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2009;472:57–88.
97. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med.* 2003;54:131–52.
98. Sala E, Warren R, Duffy S, Welch A, Luben R, Day N. High risk mammographic parenchymal patterns and diet: a case-control study. *Br J Cancer.* 2000 Jul;83(1):121–6.
99. Masala G, Ambrogetti D, Assedi M, Giorgi D, Del Turco MR, Palli D. Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2006 Apr 1;118(7):1782–9.
100. Bérubé S, Diorio C, Mâsse B, Hébert-Croteau N, Byrne C, Côté G, et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2005 Jul;14(7):1653–9.
101. Bérubé S, Diorio C, Verhoek-Oftedahl W, Brisson J. Vitamin D, calcium, and mammographic breast densities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2004 Sep;13(9):1466–72.
102. Vachon CM, Kushi LH, Cerhan JR, Kuni CC, Sellers TA. Association of diet and mammographic breast density in the Minnesota breast cancer family cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2000 Feb;9(2):151–60.
103. Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control CCC.* 2007 Sep;18(7):775–82.
104. Crew KD, Gammon MD, Steck SE, Hershman DL, Cremers S, Dworakowski E, et al. Association between plasma 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk. *Cancer Prev Res Phila Pa.* 2009 Jun;2(6):598–604.
105. Lin J, Manson JE, Lee I-M, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med.* 2007 May 28;167(10):1050–9.
106. Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ. Vitamin D-3 receptor as a target for breast cancer prevention. *J Nutr.* 2003 Jul;133(7 Suppl):2425S – 2433S.
107. Colston KW, Hansen CM. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2002 Mar;9(1):45–59.
108. Qureshi SA, Couto E, Hilsen M, Hofvind S, Wu AH, Ursin G. Mammographic density and intake of selected nutrients and vitamins in Norwegian women. *Nutr Cancer.* 2011;63(7):1011–20.
109. Bertone-Johnson ER, McTiernan A, Thomson CA, Wactawski-Wende J, Aragaki AK, Rohan TE, et al. Vitamin D and calcium supplementation and one-year change in mammographic density in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Cancer*

Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2012 Mar;21(3):462–73.

110. Thomson CA, Arendell LA, Bruhn RL, Maskarinec G, Lopez AM, Wright NC, et al. Pilot study of dietary influences on mammographic density in pre- and postmenopausal Hispanic and non-Hispanic white women. *Menopause N Y N*. 2007 Apr;14(2):243–50.
111. Voevodina O, Billich C, Arand B, Nagel G. Association of Mediterranean diet, dietary supplements and alcohol consumption with breast density among women in South Germany: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13:203.
112. Tseng M, Sellers TA, Vierkant RA, Kushi LH, Vachon CM. Mediterranean diet and breast density in the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Nutr Cancer*. 2008;60(6):703–9.
113. Nagata C, Matsubara T, Fujita H, Nagao Y, Shibuya C, Kashiki Y, et al. Associations of mammographic density with dietary factors in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005 Dec;14(12):2877–80.
114. Prentice RL, Huang Y, Kuller LH, Tinker LF, Van Horn L, Stefanick ML, et al. Biomarker-Calibrated Energy and Protein Consumption and Cardiovascular Disease Risk Among Postmenopausal Women. *Epidemiol Camb Mass*. 2011 Mar;22(2):170–9.
115. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ*. 2014 Jun 10;348(jun10 3):g3437–g3437.
116. Hebert JR, Hurley TG, Peterson KE, Resnicow K, Thompson FE, Yaroch AL, et al. Social desirability trait influences on self-reported dietary measures among diverse participants in a multicenter multiple risk factor trial. *J Nutr*. 2008 Jan;138(1):226S – 234S.
117. Encuesta Nacional de Salud de España 2011/12 [Internet]. Available from: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>

10. Anexos: tabla complementaria y artículos originales

Anexo 1: Asociación entre ingesta diaria de micronutrientes y % de densidad mamaria según la clasificación de Boyd, entre 3,548 mujeres del estudio DDM-Spain

Variable		OR ²	IC ³ 95%	P
Vitamina A	P de tendencia ¹ por 677g	0,99	0,92-1,06	0,719
Vitamina B12	P de tendencia ¹ por 10,5g	1,02	0,97-1,08	0,370
Ácido fólico	P de tendencia ¹ por 142g	0,97	0,91-1,04	0,371
Vitamina C	P de tendencia ¹ por 105g	0,96	0,90-1,03	0,249
Vitamina D	P de tendencia ¹ por 3,8g	1,01	0,95-1,07	0,789
Vitamina E	P de tendencia ¹ por 7g	0,98	0,92-1,05	0,634
Calcio	P de tendencia ¹ por 427g	0,97	0,90-1,05	0,500
Hierro	P de tendencia ¹ por 11g	0,99	0,93-1,06	0,848
Magnesio	P de tendencia ¹ por 98g	0,97	0,88-1,07	0,578
Potasio	P de tendencia ¹ por 952g	0,95	0,87-1,05	0,308
Sodio	P de tendencia ¹ por 868g	0,94	0,85-1,04	0,250
Zinc	P de tendencia ¹ por 15g	1,02	0,96-1,09	0,550
Yodo	P de tendencia ¹ por 66g	1,03	0,96-1,10	0,463
Omega3	P de tendencia ¹ por 0,5g	0,96	0,88-1,04	0,301
Omega6	P de tendencia ¹ por 4g	0,99	0,91-1,07	0,757
Colesterol	P de tendencia ¹ por 112g	1,00	0,93-1,08	0,978
Fibra	P de tendencia ¹ por 8g	0,95	0,87-1,04	0,281
Azúcar	P de tendencia ¹ por 33g	1,04	0,95-1,13	0,405

¹Los modelos multivariantes fueron ajustados por ingesta diaria de calorías, proteínas y alcohol así como por índice de masa corporal, hábito tabáquico (nunca/exfumadora/fumadora), estatus menopáusico, paridad y centro de cribado como término de efectos aleatorios. ²Odds Ratio. ³Intervalo de confianza.